

Aus der
Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker

**Leichtes Schädel-Hirn-Trauma
unter oraler Gerinnungshemmung**
Erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen?

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Stefan Andreas Günther
aus Tegernsee
2017

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Georg Kanz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Andreß

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bernd A. Leidel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2017

Gewidmet
meiner Frau, meinem Sohn und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT)	5
1.2	SHT unter Gerinnungshemmung.....	8
2.	Fragestellung.....	11
3.	Material und Methoden.....	11
4.	Ergebnisse.....	13
4.1	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	13
4.1.1	Studienergebnisse ohne Erhöhung der Morbidität oder Letalität..	15
4.1.2	Studienergebnisse mit Erhöhung der Morbidität oder Letalität... 	24
4.2	Eigenes Patientenkollektiv.....	34
5.	Diskussion.....	39
5.1	Unterschiedliche Studienergebnisse.....	39
5.2	Bewertung der eigenen Patientenergebnisse.....	40
6.	Zusammenfassung.....	42
7.	Literaturverzeichnis.....	44
8.	Anhang.....	49
9.	Danksagung.....	53

1. Einleitung

1.1 Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

Unter einem SHT versteht man eine verletzungsbedingte Hirnfunktionsstörung mit oder ohne morphologisch fassbare Schädigung des Gehirns und seiner Hüllen einschließlich des knöchernen Schädels und der Kopfschwarte. Die Inzidenz eines SHT unterscheidet sich in unterschiedlichen internationalen Untersuchungen zum Teil deutlich. Während für Deutschland eine Inzidenz von 332/100.000 Einwohner pro Jahr angegeben wird, liegt sie in Neuseeland bei 790/100.000 Einwohner pro Jahr [28, 5]. Das SHT stellt eine der häufigsten Gründe für die Vorstellung in Notaufnahmen dar. Deutschlandweit werden jährlich ca. 248.000 Patienten mit einem SHT behandelt, wovon 1% der Betroffenen versterben. Die Versorgungs- und Behandlungskosten betragen jährlich ca. 2,8 Milliarden Euro [28]. Am häufigsten sind junge Männern zwischen 15 und 24 Jahren sowie Patienten beiderlei Geschlechter über 75 Jahre betroffen. Bei Kindern und männlichen Jugendlichen stellt das SHT die häufigste Ursache für Invalidität und Tod dar [14].

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2010 7% aller Opfer mit isolierter Kopfverletzung unter 25 Jahre alt, davon etwa die Hälfte zwischen 20 und 25 Jahre. Tödliche Kopfverletzungen sind allerdings am häufigsten (64%) bei Patienten über 65 Jahren zu verzeichnen [31].

Die international am weitesten verbreitete Einteilung des SHT basiert auf der initialen Glasgow Coma Scale (GCS) nach Teasdale und Jennett [33]. Die standardisierte Einschätzung mittels GCS umfasst drei Kriterien: Augenöffnen, verbale Reaktion und motorische Reaktion, mit einem Gesamtscore von mindestens 3 und maximal 15 Punkten.

Augen öffnen	
4	spontan
3	auf Aufforderung
2	auf Schmerzreiz
1	keine Reaktion
Verbale Kommunikation	
5	orientiert
4	verwirrt
3	einzelne Worte
2	unverständliche Laute
1	keine Reaktion
Motorische Reaktion	
6	auf Aufforderung
5	gezielt auf Schmerz
4	ungezielte Abwehr
3	Beugesynergismen
2	Strecksynergismen
1	keine Reaktion

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale [33]

Die Einteilung des SHT nach GCS erfolgt rein funktionell, unabhängig von eventuell morphologisch-strukturell fassbaren Befunden und unabhängig vom endgültigen Behandlungsergebnis.

- SHT Grad I oder leichtes SHT: GCS 13-15 Punkte
- SHT Grad II oder mittelschweres SHT: GCS 9-12 Punkte
- SHT Grad III oder schweres SHT: GCS 3-8 Punkte

Die weitaus häufigste Erscheinungsform betrifft das leichte SHT mit ca. 90%. Dem leichten SHT kommt aber insofern eine große klinische Bedeutung zu, da bis zu 15% aller Patienten mit einem initialen GCS von 15 Punkten eine intrazerebrale Läsion aufweisen [14].

Obwohl nur etwa 10% davon einer operativen Therapie bedürfen, können die Folgen einer übersehenen oder zu spät diagnostizierten intrazerebralen Läsion für den Patienten erheblich sein [28].

Das leichte SHT ist international nicht einheitlich festgelegt, meist wird es allerdings mit einer GCS von 13-15 Punkten definiert [16]. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie [17] können folgende Symptome und Störungen auf ein SHT hinweisen und je nach Schwere unterschiedlich ausgeprägt sein:

- **Subjektive Störungen** sind Kopfschmerzen, Benommenheitsgefühl, Übelkeit oder Schwindel, Doppelbilder und Schwerhörigkeit
- **Objektive Verletzungszeichen** sind lokale Schwellungen, Blutung, Riss- oder Platzwunden, Skalpierungen, Deformitäten des Schädels, Austritt von Blut, Liquor oder Hirngewebe, Blutung aus Mund, Nase oder Ohr
- Hinweise auf eine **Schädigung des Nervensystems** sind Amnesie, Wachheitsstörungen, Orientierungsstörungen, Erbrechen, Lähmungen, Sprach- und/oder Koordinationsstörungen, Hirnnervenstörungen, Krampfanfälle, Streckkrämpfe und vegetative Störungen
- eine **Störung des Bewusstseins** äußert sich in reduzierter Wachheit (Somnolenz, Sopor), fehlender oder eingeschränkter Orientierung zu Person, Ort und Zeit oder
- in einer **Bewusstlosigkeit** (Koma).

Primär leicht oder gar fehlende Symptome erschweren das Erkennen eines SHT, die Verletzungsschwere korreliert nicht immer mit dem Ausmaß an initial feststellbaren funktionellen Störungen.

Das SHT ist Folge einer direkten oder indirekten Gewalteinwirkung, z.B. auch im Rahmen eines Akzelerations-/Dezelerations-Mechanismus. Neben der primären Schädigung, dem Zerreißen von Gefäßen oder der Zerstörung von Hirngewebe können im weiteren Verlauf sekundäre Schäden durch Hirnblutungen oder Hirnödem entstehen. Teilweise kann beim SHT ein phasenhafter Verlauf beobachtet werden, beispielsweise mit einer initialen Bewusstlosigkeit, einem darauffolgenden vorübergehenden Aufklaren (freies Intervall) und einer erneuten sekundären Eintrübung und Bewusstlosigkeit [15]. Beschrieben wurde dieses

Phänomen von sogenannten „Talk-and-Die“ Patienten erstmals 1975 von Reilly et al. [27]. Ursächlich für eine sekundäre Bewusstlosigkeit können Gehirnkontusionen, epidurale Hämatome (EDH), subdurale Hämatome (SDH) oder diffuse Läsionen sein. Bei einer Vielzahl der intrazerebralen Blutungen ist die Dauer des freien Intervalls weniger als 6 Stunden. Hirnkontusionen hingegen können länger, zum Teil bis zu 24 Stunden symptomlos bleiben [20].

Da das Behandlungsergebnis nach erlittenem SHT maßgeblich durch die primären, initial vom Unfallmechanismus irreversibel geschädigten Hirnstrukturen sowie von den sekundären, gegebenenfalls im Verlauf zusätzlich auftretenden, neurologischen Schäden infolge Hypoxie oder Hypotonie bestimmt wird, ist eine rasche Diagnostik und entsprechende Behandlung für ein gutes Behandlungsergebnis essentiell.

1.2 SHT unter Gerinnungshemmung

Ältere Patienten leiden oft an vaskulären oder kardialen Erkrankungen, die eine regelmäßige Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten empfehlen lassen. Diese Medikamente lassen sich prinzipiell einteilen in:

1. Orale Vitamin K-Antagonisten (Cumarine), Phenprocoumon z.B. Marcumar®
2. Unfraktionierte Heparine
3. Niedermolekulare Heparine, z.B. Clexane®, Fragmin®, Mono-Embolex®
4. Thrombozytenaggregationshemmer, z.B. Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel (Plavix®)
5. Neue orale Antikoagulanzen (NOAK), z.B. direkte Thrombinhemmer (Dabigatran Pradaxa®) und orale Faktor Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Xarelto®)

Orale Vitamin-K-Antagonisten und Heparine sind am längsten auf dem Markt verfügbar und somit mit den meisten Erfahrungen im klinischen Alltag verbunden.

Zur Vermeidung und/oder Therapie thromboembolischer Ereignisse auch im Zusammenhang mit paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern, tiefer Venenthrombose oder Lungenarterienembolie werden meist Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. Niedermolekulare Heparine werden häufig zur Thromboembolieprophylaxe eingesetzt und bewirken eine Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. In den gängigen, ubiquitär und schnell verfügbaren laborchemischen Analysen kann die Aktivität des Faktors Xa jedoch nicht bestimmt werden. Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS®), Clopidogrel (Plavix®, Iscover®), Abciximab (RheoPro®) oder Tirofiban (Aggrastat®) werden meist bei arteriellen Gefäßerkrankungen eingesetzt. Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) weisen gegenüber den traditionellen oralen Vitamin-K-Antagonisten u.a. einen Komfortvorteil für den Patienten auf, da deren Dosierung nicht durch regelmäßige Blutentnahmen kontrolliert werden muss. Alle vorgenannten Substanzgruppen hemmen die physiologische Blutgerinnung auf unterschiedliche Art und Weise und erhöhen damit generell die Blutungsgefahr.

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen beim SHT richtet sich zunächst nach der Schwere des SHT, dem Vorhandensein und der Ausprägung einer neurologischen Symptomatik sowie in Abhängigkeit bestehender Risikofaktoren. Bei Patienten mit mittlerem bis schwerem SHT (GCS < 13 Punkte) wird in der Regel eine sofortige Computertomographie des Schädels nativ (CCT) angefertigt, um mögliche intrakranielle Verletzungen schnell zu diagnostizieren. In 9 von 10 Fällen eines SHT liegt jedoch ein leichtes SHT (GCS 13-15 Punkte) vor. Bei diesen oft klinisch un- oder wenig auffälligen Patienten ist die Gefahr einer intrakraniellen Verletzungsfolge aber nicht ausgeschlossen. Insbesondere Patienten mit Krampfanfall, Zeichen einer Schädelbasisfraktur, Alter über 60 Jahre haben ein erhöhtes Risiko einer intrakraniellen Verletzung. Im Rahmen der Behandlung eines Patienten mit SHT sollte zudem die Einnahme von Medikamenten, welche die Blutgerinnung hemmen, erfragt werden.

Den größten Stellenwert in der Notfalldiagnostik nach SHT nimmt die native CCT ein [17]. Die native CCT (ohne Kontrastmittelgabe) gilt als Goldstandard in der Diagnostik des SHT bezüglich intrakranieller Verletzungsfolgen. Die CCT weist mit ihrer hohen Sensitivität und Spezifität außerdem sehr kurze Untersuchungszeiten auf und ist ubiquitär verfügbar [17, 29]. Nachteilig ist v.a. die mit der Untersuchung für den Patienten verbundene Strahlenbelastung mit einer durchschnittlichen effektiven Dosis von 2,6 mSv. Da verzögert oder gar nicht diagnostizierte intrakranielle Verletzungsfolgen beim SHT infolge dauerhafter Gesundheitsschäden oder gar Tod hohe Folgekosten nach sich ziehen, ist die CCT bei korrekter Indikationsstellung auch kosteneffizient [12].

Die MRT-Untersuchung des Kopfes belastet den Patienten nicht mit Strahlung, ist allerdings in der Akut-Diagnostik eines SHT aufgrund der relativ langen Untersuchungsdauer, nicht flächendeckender Verfügbarkeit und erschwerten Interventionsmöglichkeiten während der Untersuchung der CCT im Rahmen der Notfalldiagnostik unterlegen.

Da die Inzidenz intrakranieller Verletzungsfolgen beim leichten SHT bis zu 15% beträgt, ist die differenzierte Indikationsstellung zur CCT notwendig [16]. Hierzu zählt auch die Berücksichtigung von Risikofaktoren für eine intrakranielle Verletzung, wie beispielsweise die Einnahme oder Verwendung von blutgerinnungshemmender Substanzen [25]. Hieraus ergeben sich folgende klinische Fragestellungen:

2. Fragestellung

1. Erhöht eine orale gerinnungs- oder thrombozytenfunktionshemmende Medikation beim isolierten, leichten SHT (GCS 13-15 Punkte) die Morbidität oder Letalität?
2. Wie verhalten sich die Ergebnisse des eigenen Patientenkollektives mit leichtem SHT unter gerinnungshemmender Medikation im Vergleich zur aktuellen wissenschaftlichen Literatur?

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand bezüglich potenzieller Auswirkungen oraler gerinnungshemmender Medikation bei Patienten mit leichtem SHT zu analysieren, zu bewerten und mit den Ergebnissen des eigenen Patientenkollektives zu vergleichen.

3. Material und Methoden

Mittels systematischer Literaturrecherche in Pubmed, der Cochrane Library und manueller Referenzrecherche wurden Artikel und Veröffentlichungen zwischen 1992 und 2015 gesichtet. Suchkriterien hierbei waren Untersuchungen am Menschen sowie Veröffentlichungen oder zumindest deren Kurzfassung in englischer Sprache. Suchbegriffe waren: minimal, minor, mild traumatic brain injury OR minimal, minor, mild head trauma AND Aspirin, Clopidogrel, Coumadin, Warfarin, Heparin, niedermolekulare Heparine und neue orale Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban). Weitere Artikel wurden mittels manueller Referenzrecherche selektiert. Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, wurden ausschließlich Veröffentlichungen mit mindestens 50 Patienten berücksichtigt. Ausschlusskriterien waren Untersuchungen zu spontanen, nicht traumatisch-bedingten intrakraniellen Läsionen, sowie Patientenkollektive mit mittel- oder schwerem SHT

(GCS < 13 Punkte). Zur Beurteilung der Relevanz jeder einzelnen Literaturquelle sichteten wir zunächst deren Kurzfassungen (Abstracts). Bei vorhandener Relevanz bezogen wir die Originalliteraturquellen zur detaillierten Durchsicht. Nicht in den Originalpublikationen angegebene Odds Ratios (OR) oder fehlende Signifikanzniveaus (p-Werte) wurden, sofern möglich, nachberechnet.

Zusätzlich analysierten wir retrospektiv die selbst erhobenen Daten von 55 Patienten der Klinik für Allgemeine-, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München, die im Zeitraum zwischen Januar 2009 und November 2010 mit leichtem SHT unter oraler gerinnungshemmender Medikation in der Notaufnahme behandelt wurden. Alle selbst erhobenen Daten wurden mit Angaben der aktuellen Literatur verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel 2010® und MedCalc Software bvba® (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Für die deskriptive Statistik wurden die Durchschnittswerte als Median oder Mittelwerte angegeben und weitere Ergebnisse wurden zudem in Prozenten aufgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Insgesamt fanden wir primär 706 Literaturquellen, von denen 79 Artikel aufgrund ihrer Kurzfassung als relevant erschienen. Von diesen 79 schlossen wir aufgrund der Volltexte 59 Publikationen aus. Bei den ausgeschlossenen 59 Publikationen wurde in 13 Studien die Glasgow Coma Scale nicht angegeben, bei 10 Studien wurde die von uns festgelegte Mindestanzahl von 50 Patienten nicht erreicht, bei jeweils einer Arbeit handelte es sich nicht um SHT-Patienten bzw. wurde die Untersuchung an Tieren durchgeführt. 34 Studien wurden ausgeschlossen, da nicht nur Patienten mit leichtem, sondern auch mit schwerem und mittelschwerem SHT eingeschlossen wurden, der Hauptfokus der Arbeit auf die Therapie und nicht auf die Diagnostik gerichtet wurde, oder die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme oder Kontroll-CCT untersucht wurde, und daher nicht exakt unsere Fragestellung traf. Letztendlich konnten wir 20 Publikationen detailliert für unsere Fragestellung analysieren (siehe Abbildung 1).

Die systematische Literaturrecherche zeigte zwei diametrale Ansichten der Autoren. Ein Teil der Autoren beschreibt keine Risikoerhöhung einer intrakraniellen Verletzung nach leichtem isoliertem SHT und gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern. Andere Autoren beschreiben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine intrakranielle Läsion und somit eine erhöhte Morbidität oder Letalität für Patienten unter Gerinnungshemmung.

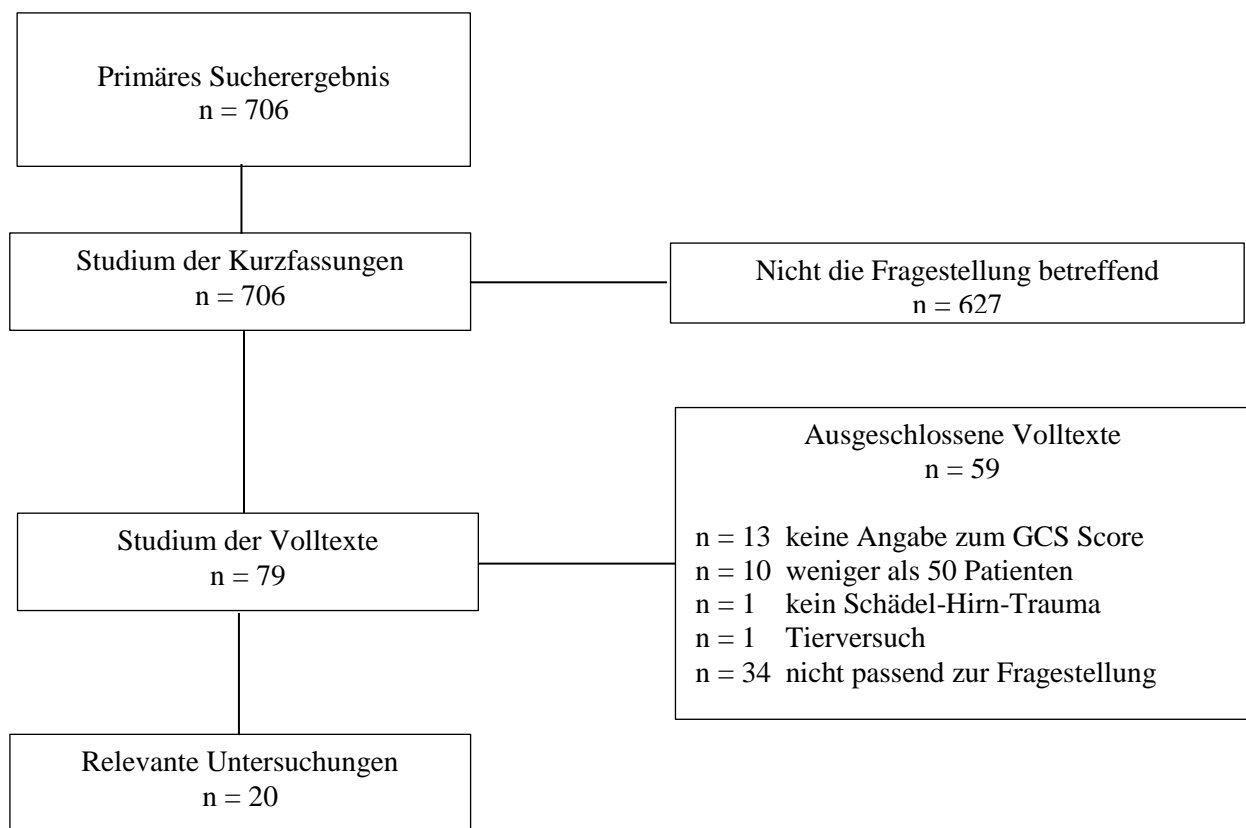


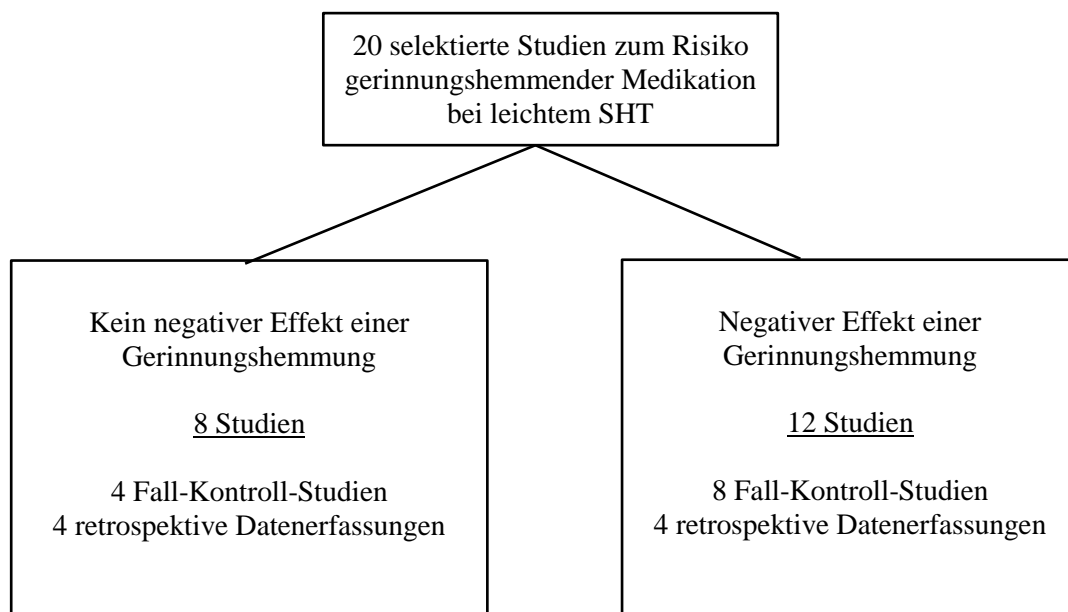
Abbildung 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.

Im Folgenden werden die einzelnen, für die Fragestellung relevanten, Artikel vorgestellt. Um die Studien besser vergleichen zu können, wurde anhand eines bestimmten Schemas, jeweils in gleicher Abfolge, relevante Charakteristika der einzelnen Studien herausgearbeitet und vorgestellt. Hierzu wird einleitend der Studientyp und das Studiendesign sowie das vorrangige Ziel oder primäre Endpunkte der Studie beschrieben. Anschließend werden die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und die Art der Gerinnungshemmung aufgeführt. Weitere relevante Daten, sofern vorhanden, werden jeweils in der gleichen Abfolge präsentiert. Hierzu gehören Angaben über das mediane oder mittlere Alter der Patienten, Geschlechterverteilung und der GCS-Wert sowie die häufigste Unfallursache und gegebenenfalls der INR-Wert. Im Folgenden wird auf die spezifischen Ergebnisse der jeweiligen Studien eingegangen, und, wenn möglich, Angaben zur Morbidität und Letalität

herausgearbeitet. Ebenso wurden angegebene Odds ratios (OR) bzw. Hazard ratios (HR) und eine statistische Signifikanz (p-Wert) der Ergebnisse der einzelnen Studien beschrieben und, sofern möglich, selbständig nachberechnet und kurz kommentiert. Besondere Anmerkungen der jeweiligen Studie oder praxisrelevante Schlussfolgerungen der Autoren wurden jeweils abschließend aufgeführt.

4.1.1 Studienergebnisse ohne Erhöhung der Morbidität oder Letalität

Insgesamt wurden 8 Studien selektiert, die keine Risikoerhöhung für Patienten unter Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung nach leichtem SHT beschreiben. Hierunter befanden sich 4 retrospektive z.T. multizentrische Datenerfassungen, sowie 4 Fall-Kontroll-Studien (detaillierte Tabelle im Anhang).



Wojcik et al. [34] untersuchten in einer großen retrospektiven multizentrischen Analyse mit 2.942 Patienten das Behandlungsergebnis von Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin) unter anderem nach leichtem SHT. Primäre Endpunkte waren die 28-Tages-Letalität, Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie die funktionelle und mentale Konstitution der Patienten bei Entlassung. 416 Patienten

mit Cumarin-Therapie wurden einer Kontroll-Gruppe von 416 Patienten ohne Cumarin-Therapie gegenübergestellt. Die Patienten waren hinsichtlich des Alters (Cumarin-Gruppe 71,9 Jahre vs. Gruppe ohne Cumarine 71,8 Jahre), des GCS-Wertes (Cumarin-Gruppe 14 Punkte vs. Gruppe ohne Cumarine 14 Punkte) vergleichbar. Es wurden allerdings weder Angaben zur spezifischen Geschlechterverteilung noch zum Unfallmechanismus oder zur INR gemacht. In beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verweildauer in Tagen auf der Intensivstation (Cumarin-Gruppe $1,8 \pm 5,1$ vs. $1,8 \pm 3,5$ Gruppe ohne Cumarine; $p = 0,98$), der Länge des gesamten Klinikaufenthalts in Tagen (Cumarin-Gruppe $6,9 \pm 7,6$ vs. Gruppe ohne Cumarine $7,0 \pm 7,6$; $p = 0,87$) und der 28-Tages-Letalität (Cumarin-Gruppe 31/416 Patienten 8% vs. Gruppe ohne Cumarine 34/416 Patienten 8%) ermittelt werden (OR 0,9; 95% CI 0,6-1,5; $p = 0,71$). Auch wurde keine Erhöhung des Risikos für das Auftreten von blutungsbedingten Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts festgestellt ($p = 0,15$), wobei dies nicht mit genaueren Angaben belegt wird. Beide Gruppen wurden vergleichbar oft nach Hause, in eine Rehabilitationseinrichtung oder in ein Pflegeheim entlassen ($p = 0,27$). Die Autoren sehen folglich kein erhöhtes Risiko für Patienten mit leichtem SHT unter Cumarin-Therapie.

Spektor et al. [30] untersuchten anhand einer multizentrischen prospektiven Fall-Kontroll-Studie unter anderem das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei älteren Patienten über 60 Jahre mit leichtem SHT und dauerhafter gerinnungshemmender Medikation mittels ASS (100 mg/Tag). Hierzu wurden 110 Patienten der Fall- und 121 Patienten der Kontroll-Gruppe zugeordnet. Bei jedem Patienten wurde eine CCT-Untersuchung durchgeführt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters (ASS-Patienten $78,4 \pm 7,6$ Jahre vs. Kontroll-Gruppe $78,7 \pm 8,8$ Jahre), des Geschlechts (ASS-Patienten 45% männlich vs. Kontroll-Gruppe 36% männlich), und des häufigsten Unfallmechanismus (ASS-Patienten

88% Stürze vs. Kontroll-Gruppe 85% Stürze). Patienten unter ASS-Einnahme zeigten einen mittleren GCS Score von 14,6 Punkten. In der Kontroll-Gruppe wurde ein GCS Score von 14,5 Punkten erhoben. 24 Patienten (21%) in der ASS-Gruppe sowie 25 Patienten (22%) in der Kontroll-Gruppe erlitten eine intrakranielle Blutung (OR 1,0; 95% CI 0,5–2,0; $p = 0,96$). Trotz neurochirurgischer Intervention verstarben in der ASS-Gruppe 2 Patienten (2%), in der Kontroll-Gruppe 1 Patient (1%) (OR 2,0; 95% CI 0,2–22,6; $p = 0,57$). Auffallend ist dabei ein signifikant häufigeres Auftreten einer intrakraniellen Blutung bei ASS-Patienten nach dokumentierter Bewusstlosigkeit im Vergleich zu Patienten ohne anamnestischen Bewusstseinsverlust (36% vs. 19%; $p = 0,002$). Auch in der Kontroll-Gruppe entwickelten Patienten mit stattgehabter Bewusstlosigkeit signifikant häufiger eine intrakranielle Blutung als Patienten ohne dokumentierter Bewusstlosigkeit (45% vs. 16%; $p = 0,002$). Die Autoren bewerten bei älteren Patienten über 60 Jahre und leichtem SHT eine ASS-Einnahme per se nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung.

Ahmed et al. [1] selektierten retrospektiv insgesamt 92 Patienten mit intrakranieller Läsion nach leichtem SHT bei vergleichbarem Unfallmechanismus bzw. Verletzungsmuster aus allen dokumentierten und registrierten SHT-Patienten eines regionalen amerikanischen Traumazentrums zwischen 2004 und 2006. 24 Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS oder Clopidogrel sowie 5 Patienten mit einer bestehenden Antikoagulation mittels Cumarinen oder Heparinen wurden mit 63 Patienten einer Kontroll-Gruppe ohne derartige Vormedikation verglichen. Die drei Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters ($p = 0,53$), der Geschlechterverteilung ($p = 0,88$), des GCS-Wertes ($p = 0,16$) und des Unfallmechanismus. Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung waren durchschnittlich 74,1 Jahre alt, hatten bei Aufnahme einen mittleren GCS von 13,8 Punkten und einen mittleren INR-Wert von 1,3. 46% der Patienten waren weiblich. Patienten der Cumarin-/Heparin-Gruppe waren durchschnittlich 74,6 Jahre

alt, der initiale GCS-Wert betrug im Mittel 14,8 Punkte, der mittlere INR-Wert 2,4. 60% der Patienten waren weiblich. Die Kontroll-Gruppe war 77,9 Jahre alt, der GCS Score bei Aufnahme wurde mit 12,2 Punkten angegeben, die INR betrug 1,2 und annähernd die Hälfte der Patienten waren weiblich (48%). Bei jedem Patienten wurde eine CCT durchgeführt. Genauere Angaben zum Unfallmechanismus wurden nicht gemacht. Die Letalität in der Gruppe mit Patienten unter ASS oder Clopidogrel betrug 13% (3/24 Patienten), in der Gruppe der Patienten unter Cumarin- oder Heparin-Therapie 20% (1/5 Patienten) und in der Kontroll-Gruppe 21% (13/63 Patienten). Eine genaue Differenzierung zwischen Patienten unter Cumarin- oder Heparin-Therapie erfolgte nicht. Statistisch konnte kein signifikanter Unterschied der Letalität über alle Gruppen hinweg berechnet werden ($p = 0,65$).

Fasst man die Subgruppen der Patienten mit ASS und Clopidogrel sowie mit Cumarinen und Heparinen zusammen und vergleicht sie mit der Kontroll-Gruppe ohne gerinnungshemmende Medikation, kann das Risiko an einer intrakraniellen Blutung zu versterben berechnet werden. Dieses Risiko unterschied sich zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant (OR 0,6; 95% CI 0,2-2,0; $p = 0,44$). Die Autoren folgerten daraus, dass Patienten mit oraler Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation kein höheres Risiko für eine intrakranielle Verletzungsfolge gegenüber Patienten ohne derartige Medikation aufweisen.

Nishijima et al. [23] untersuchten anhand einer retrospektiv angelegten Fall-Kontroll-Studie das neurologische Behandlungsergebnis von Patienten mit isoliertem leichtem SHT und geringfügiger intrakranieller Verletzung (Morbidity 100%). Primärer Endpunkt war ein ungünstiges Langzeit-Behandlungsergebnis nach 6 Monaten, gemessen an der erweiterten Glasgow Outcome Scale (GOS-E; siehe Tabelle 2).

GOS-E	Patientenstatus	Bedeutung
1	Tod	Schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiederlangen des Bewusstseins
2	Persistierender vegetativer Zustand	Schwerste Schädigung mit andauerndem Zustand von Reaktionslosigkeit und Fehlen höherer Geistesfunktionen
3	Untere schwere Behinderung	Schwere Schädigung die unteren Extremitäten betreffend mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
4	Obere schwere Behinderung	Schwere Schädigung die oberen Extremitäten betreffend mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
5	Untere mäßige Behinderung	Keine Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag, Arbeitstätigkeit in speziellen Einrichtungen möglich
6	Obere mäßige Behinderung	
7	Untere geringe Behinderung	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten
8	Obere geringe Behinderung	

Tabelle 2: Erweiterte Glasgow Outcome Scale (GOS-E) zur objektiven Beurteilung ihrer Erholung im Langzeitverlauf bei Patienten nach Hirnschädigung

Insgesamt wurden 27 Patienten unter Cumarin- oder Clopidogrel-Therapie 50 Patienten ohne derartige Medikation gegenübergestellt. Beide Gruppen waren bezüglich des Alters (Studien-Gruppe im Median 80 versus 71 Jahre), des Geschlechts (Studien-Gruppe 52% Männer versus 40%), des GCS-Wertes bei Aufnahme (in beiden Gruppen 15 Punkte) vergleichbar. Die in der Schnittbildgebung mittels CCT erhobenen Befunde waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar. Angaben zu Unfallhergang oder INR-Werte bei Patienten mit oraler Antikoagulation mittels Cumarinen wurden nicht gemacht. Die Letalität unterschied sich nicht signifikant in der Gruppe unter gerinnungshemmender Medikation mit 4% (1/27 Patienten) von der Kontroll-Gruppe mit 2% (1/50 Patienten) (OR 1,9; 95% CI 0,1-30,8; p = 0,67). Allerdings hatten signifikant mehr Patienten in der Cumarin- bzw. Clopidogrel-Gruppe

ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Langzeit-Behandlungsergebnis. Bezüglich der Langzeit-Behandlungsergebnisse betrug die GOS-E 6 Monate nach der Verletzung bei 59% (95% CI 41-78%) der Patienten in der Cumarin- oder Clopidogrel-Gruppe zwischen 1 und 4 Punkte, in der Kontroll-Gruppe hingegen nur bei 36% (95% CI 23-49%; $p = 0,05$). Schlussfolgernd bewerteten die Autoren, dass sich eine gerinnungshemmende Medikation mittels Cumarinen oder Clopidogrel bei Patienten mit intrakranieller Verletzung nach leichtem SHT nicht negativ auf die Akutsituation auswirkt, sondern eher die Langzeitprognose verschlechtert.

Albers et al. [2] untersuchten anhand einer retrospektiven konsekutiven Datenerhebung von 3.088 Patienten das Risiko einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT (GCS 14-15 Punkte). Jeder der untersuchten Patienten erhielt eine CCT innerhalb 6 Stunden nach Klinikaufnahme. Das mittlere Alter des eingeschlossenen Kollektivs betrug 41 ($\pm 20,5$) Jahre. Darunter befanden sich 1.884 Männer (61%) und 1.204 Frauen (39%). Als häufigster Unfallmechanismus wurden Stürze in der Ebene angegeben. 149 Patienten (5%) erlitten eine intrakranielle Blutung. Keiner der Patienten verstarb oder wies eine klinisch relevante neurologische Verschlechterung innerhalb der ersten 24 Stunden auf. Obwohl mit zunehmendem Alter die Anzahl der Patienten mit einer intrakraniellen Läsion stieg, erhöht eine Antikoagulation mittels Cumarinen/Heparinen oder eine medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation nicht das Risiko einer intrakraniellen Läsion ($R = -0,06$; $p < 0,001$). Es werden allerdings weder Absolutzahlen angegeben noch zwischen den verschiedenen Substanzklassen einer Gerinnungshemmung (Antikoagulation vs. Thrombozytenaggregationshemmung) differenziert.

Gangavati et al. [7] untersuchten anhand einer retrospektiven Kohortenstudie mit 404 Patienten nach einem Sturzereignis das Risiko einer intrakraniellen Blutung. Das

Patientenkollektiv wurde retrospektiv aus der Liste der angefertigten CCT-Untersuchungen generiert. Eingeschlossen wurden nur Patienten ohne fokale-neurologische Defizite bei Aufnahme (GCS 15 Punkte). Insgesamt erlitten 47 Patienten (12%) eine intrakranielle Blutung. Davon wurde bei 29 Patienten (62%) eine gerinnungshemmende Vormedikation (Cumarine, ASS, Clopidogrel oder in Kombination) beschrieben, 18 Patienten hingegen erlitten eine intrakranielle Blutung ohne vorbestehende orale Gerinnungshemmung. Unter den 357 Patienten (88%) mit unauffälligem CCT-Befund befanden sich 333 Patienten (93%) mit gerinnungshemmender Dauermedikation und lediglich 24 Patienten (7%) ohne derartige Medikation. Das mittlere Alter der Patienten mit intrakranieller Blutung betrug 82,8 (65-97) Jahre, das Alter der Patienten ohne intrakranielle Blutung wurde mit 82,5 Jahren (65-106) beziffert ($p = 0,28$). Der INR-Wert war in beiden Gruppen mit oder ohne intrakranielle Blutung annähernd identisch bei 2,3 bzw. 2,4 ($p = 0,72$). Als Unfallmechanismus wurden ausschließlich Sturzereignisse aufgeführt.

Für Patienten mit oraler Gerinnungshemmung kann eine Morbidität im Sinne einer intrakraniellen Blutung von 8% (29/362 Patienten) berechnet werden. Eine ungewöhnlich hohe Anzahl von Patienten (18/42 Patienten) erlitt ohne gerinnungshemmende Vormedikation eine intrakranielle Blutung. Hieraus lässt sich eine Morbidität von 43% errechnen. Demnach minimiert eine orale Gerinnungshemmung die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT erheblich (OR 0,1; 95% CI 0,1-0,2; $p < 0,0001$).

Laut Autoren erhöhten Cumarine in diesem Patientenkollektiv weder alleine noch in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern das Risiko einer intrakraniellen Blutung nach einem Sturz (Cumarine isoliert: $p = 0,69$; Cumarine in Kombination mit ASS: $p = 0,20$; Clopidogrel $p = 0,25$). Unter Einnahme von ASS und Clopidogrel gaben die Autoren keine signifikant unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für intrakranielle Läsionen an (ASS: OR 0,49; 95% CI 0,2-1,0, $p = 0,01$; Clopidogrel: OR 0,41; 95% CI 0,1-1,9; $p = 0,25$). Lediglich Patienten mit einer Kombination von ASS und Clopidogrel erlitten signifikant

häufiger eine intrakranielle Blutung ($p = 0,01$). Für die Autoren scheint eine orale Gerinnungshemmung nicht das Auftreten einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT zu begünstigen, eine ASS Einnahme ist sogar mit einer Risikominimierung verbunden.

Gittleman et al. [9] analysierten retrospektiv 89 Patienten mit einem leichten SHT und gleichzeitiger Antikoagulation mittels Heparinen oder Cumarinen. In dem Patientenkollektiv befanden sich 50 Frauen (56%) und 39 Männer (44%). 77 Patienten (87%) nahmen Cumarine ein, 8 Patienten (9%) standen unter Heparin-Therapie und 4 Patienten (4%) erhielten sowohl Cumarine als auch Heparine. Die Hauptursache für die Krankenhauseinweisung waren Sturzereignisse (83%). Alle untersuchten Patienten erhielten eine CCT unmittelbar bei Aufnahme im Krankenhaus. Bei 7 Patienten (8%) wurde eine intrakranielle Blutung diagnostiziert. Das Alter der Patienten mit oder ohne intrakranieller Blutung war vergleichbar (mit intrakranieller Blutung $83 \pm 8,3$ Jahre, ohne intrakranielle Blutung $78 \pm 10,4$ Jahre). Patienten mit nachgewiesener intrakranieller Blutung präsentierten sich allerdings mit einem niedrigeren GCS-Wert ($12,0 \pm 2,4$ Punkte) als Patienten ohne Blutung ($14,8 \pm 0,4$ Punkte). Die INR-Werte wiesen ebenfalls in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf (intrakranielle Blutung $2,2 \pm 1,1$ vs. $2,5 \pm 1,2$).

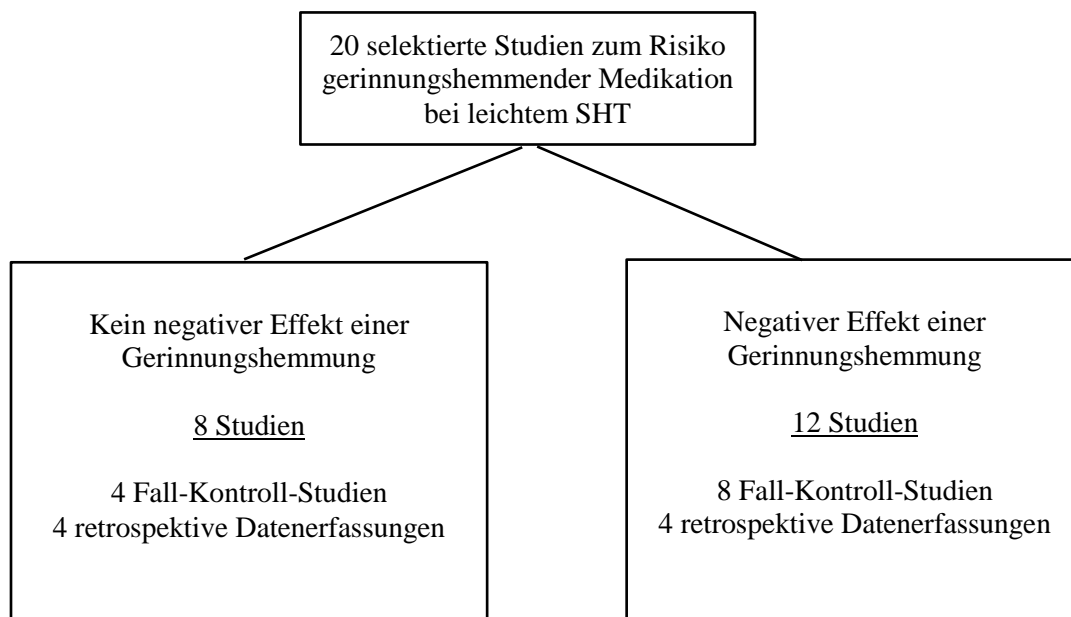
Das Auftreten einer relevanten intrakraniellen Blutung korrelierte in dieser Arbeit jedoch stark mit dem GCS-Wert ($p < 0,0001$). Das Risiko einer intrakraniellen Blutung für Patienten mit einer GCS von 15 Punkten wurde als gering interpretiert. Bei Patienten mit einer GCS von weniger als 15 Punkten bestand allerdings eine 42-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine intrakranielle Blutung, als bei Patienten mit einer GCS von 15 Punkten (95% CI; 2,5–705,7). Kein Patient mit intrakranieller Blutung verstarb (Letalität 0%). Die Autoren folgern daher, dass Patienten trotz Antikoagulation mittels Cumarinen oder Heparinen keiner

umgehenden CCT-Diagnostik bedürfen, sofern sie keine fokalneurologischen Störungen und eine GCS von 15 Punkten aufweisen.

Um die Inzidenz einer klinisch relevanten intrakraniellen Verletzung nach leichtem SHT bei Patienten unter Antikoagulation zu ermitteln, führten Garra et al. [8] eine retrospektive multizentrische Datenerhebung durch. Hieraus konnten 65 Patienten mit Cumarin-Therapie und leichtem SHT ohne stattgehabter Bewusstlosigkeit selektiert werden. In dem Patientenkollektiv befanden sich 36 Frauen (55%) und 29 Männer (45%). Das mittlere Alter betrug 71,0 (\pm 16,1) Jahre. Ein Sturzereignis war mit 72% (47 Patienten) der häufigste Unfallmechanismus. Detaillierte Angaben zu GCS- oder INR-Werte wurden allerdings nicht aufgeführt. 39 Patienten (60%) erhielten eine CCT-Untersuchung. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde ein als unmittelbare Verletzungsfolge gewerteter pathologischer Befund erhoben. Die telefonische Nachuntersuchung der 26 Patienten (40%), bei denen keine CCT-Diagnostik erfolgte, ergab ebenfalls keinen Anhalt für Komplikationen oder Folgeschäden. Garra et al. [8] kommen daher zu dem Schluss, dass die Notwendigkeit einer CCT bei Patienten mit leichtem SHT unter Cumarin-Therapie ohne Bewusstseinsverlust oder neu aufgetretener neurologischer Symptomatik nicht zwingend gegeben ist

4.1.2 Studienergebnisse mit Erhöhung der Morbidität oder Letalität

Zahlreiche Studien konnten eine erhöhte Morbidität und/oder Letalität bei Patienten mit leichtem SHT unter gerinnungshemmender Medikation nachweisen. Insgesamt fanden wir hierzu 12 Veröffentlichungen, darunter 8 Fall-Kontroll-Studien und 4 retrospektive Untersuchungen (detaillierte Tabelle siehe Anhang).



Howard et al. [11] untersuchten anhand einer retrospektiven multizentrischen Datenerfassung von 2.791 Patienten unter anderem das Behandlungsergebnis von Patienten mit leichtem SHT unter Cumarin-Therapie. 2.254 Patienten (81%) nahmen Antikoagulanzen ein, 537 Patienten (19%) hatten keine derartige Medikation angegeben. Das durchschnittliche Alter unterschied sich in beiden Gruppen mit 81 Jahren nicht. In beiden Gruppen betrug die Aufnahme-GCS 14 Punkte, die Geschlechterverteilung wurde allerdings nicht angegeben. Die INR betrug bei Patienten unter Cumarin-Therapie 2,8 ($\pm 1,1$). Es wurden ausschließlich Patienten untersucht, deren Unfallursache ein Sturz war. Welche und wie viele Patienten eine CCT erhielten, wurde nicht angegeben. Da die Autoren nur die Letalität untersuchten, wurde die Morbidität im Sinne einer intrakraniellen Läsion nicht beschrieben. Die Letalität in der Cumarin-Gruppe

betrug 9% (46/534 Patienten), die der Kontroll-Gruppe 6% (129/2254 Patienten). Für Patienten unter Cumarin-Therapie wurde eine statistisch signifikante Letalitätserhöhung berechnet (OR 1,5; 95% CI 1,1-2,2; $p = 0,015$). Neben der notwendigen initialen CCT empfahlen die Autoren bei unauffälligem CCT-Befund zusätzlich eine stationäre Aufnahme zur neurologischen Überwachung, um gegebenenfalls frühzeitig bei klinischer Verschlechterung eine geeignete Diagnostik und Therapie einzuleiten.

Franko et al. [6] analysierten retrospektiv die konsekutiv erhobenen Daten von 1.493 Patienten mit leichtem SHT, davon standen 159 Patienten (11%) unter Cumarin-Therapie. Patienten in der Cumarin-Gruppe waren mit durchschnittlich $78 (\pm 10)$ Jahren signifikant älter als jene in der Kontrollgruppe mit $54 (\pm 24)$ Jahren. Der GCS-Wert differierte in beiden Gruppen nicht signifikant (Cumarin-Gruppe $13,1 \pm 2,5$ versus Kontroll-Gruppe $12,9 \pm 2,7$ Punkte). Die INR betrug in der Cumarin-Gruppe $2,4 (\pm 1,1)$. Die Geschlechterverteilung oder der genaue Unfallmechanismus wurden nicht beschrieben. Patienten unter Cumarin-Therapie entwickelten signifikant häufiger eine intrakranielle Blutung (96/159 Patienten 60%) als die Kontrollgruppe ohne Antikoagulation (536/1334 Patienten 40%), (OR 2,2; 95% CI 1,6–3,1; $p < 0,001$). Bei Patienten mit Cumarin-Einnahme war die Letalität mit 24% (38/159 Patienten) gegenüber Patienten der Kontrollgruppe mit 5% (66/1334 Patienten) deutlich erhöht (OR 6,0; 95% CI 2,8–7,6; $p < 0,001$). Die Autoren bewerten daher eine Cumarin-Therapie und ein Alter von über 70 Jahre als unabhängige Risikofaktoren für eine intrakranielle Blutung nach leichtem SHT.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie verglichen Levine et al. [18] 10 Patienten mit Clopidogrel-Dauermedikation mit 648 Patienten ohne thrombozytenaggregationshemmender Medikation nach leichtem SHT. Angaben über Alter und Geschlechterverteilung wurden dabei allerdings nur über das gesamte Kollektiv gemacht. Das mediane Alter der 482 Männer

(73%) und 176 Frauen (27%) betrug 37 (27-49) Jahre. Es wurden nur Patienten mit einer GCS von 15 Punkten in die Untersuchung mit aufgenommen. Als häufigster Unfallmechanismus, der zur Vorstellung in der Notaufnahme führte, war eine tätliche Auseinandersetzung (35%). Jeder der untersuchten Patienten erhielt eine CCT. In der Clopidogrel-Gruppe kam es bei 3 Patienten (30%) zu einer intrakraniellen Blutung. In der weitaus größeren Gruppe ohne Clopidogrel-Einnahme hingegen erlitten lediglich 14 Patienten (2%) eine intrakranielle Blutung. Statistisch wurde ein deutlich erhöhtes Morbiditätsrisiko für Patienten mit leichtem SHT und gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel berechnet (OR 19,4; 95% CI 4,5-82,9; $p < 0,05$). Die Autoren bewerten daher eine Clopidogrel-Einnahme als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT.

In einer großen retrospektiven Analyse von Peck et al. [26] wurden insgesamt drei Gruppen von Patienten mit in der CCT gesicherten intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT selektiert und deren Behandlungsergebnisse untereinander verglichen: Gruppe 1 unter Cumarinen, Gruppe 2 unter Thrombozytenaggregationshemmern mittels ASS/Clopidogrel und (Kontroll-)Gruppe 3 ohne gerinnungshemmende Medikation.

Die Gruppe 1 unter Cumarinen zählte 39 Patienten (11%) mit einem Alter von 78,7 Jahren und einer GCS von 14,0 Punkten im Median. Die Gruppe 2 unter singulärer oder kombinierter Thrombozytenaggregationshemmung zählte 38 Patienten mit einer GCS von 13,4 Punkten und einem Alter von 77,3 Jahren im Median. Die Kontrollgruppe 3 zählte 273 Patienten (77%) mit einem Alter von 74,9 Jahren und einer GCS von 13,4 Punkten im Median. Hauptursache des erlittenen SHT war ein Sturz in der Ebene in 84-95% der Fälle, ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen 3 Gruppen ($p = 0,214$). Die INR-Werte für Patienten unter Cumarinen wurden nicht aufgeführt. Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmung besaßen ein signifikant höheres Risiko im Krankenhaus zu versterben als Patienten mit oder ohne Antikoagulation mittels Cumarine (Hazard ratio 3,1; 95% CI 1,0-9,2; $p = 0,044$).

Patienten mit oraler Antikoagulation wurden im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt signifikant häufiger in spezielle Rehabilitations- oder Pflegeeinrichtungen verlegt als Patienten der beiden anderen Gruppen (Hazard ratio 1,7; 95% CI 1,1-2,8; $p = 0,03$). Absolutzahlen oder Prozentangaben wurden für die Endpunkte Letalität und Outcome nicht angegeben. Die Autoren fordern jedoch die Unterschiede in Prognose und Outcome der verschiedenen Patientengruppen, vor allem bei Patienten mit oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung, in der jeweiligen Behandlungsstrategie zu berücksichtigen.

Wong et al. [35] bewerteten anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie das Risiko einer intrakraniellen Verletzungsfolge nach leichtem SHT unter Einnahme verschiedener Thrombozytenaggregationshemmern (Clopidogrel, ASS) oder oraler Antikoagulation (Cumarine). Aus dem Traumaregister des Queens Medical Center in Hawaii wurden aus insgesamt 3.817 Patienten 309 Patienten (8%) mit nachgewiesener intrakranieller Blutung selektioniert und im Folgenden in 4 Gruppen unterteilt: 90 ASS-, 21 Clopidogrel-, 20 Cumarin- und 178 Patienten ohne gerinnungshemmende Dauermedikation. Das Durchschnittsalter betrug zwischen 65,5 und 70,2 Jahren. Die GCS variierte in den verschiedenen Gruppen zwischen 14,4 und 14,7 Punkten nicht signifikant. In allen Gruppen waren vornehmlich Männer betroffen (Verhältnis von Männern zu Frauen: ASS 58 versus 32, Clopidogrel 11 versus 10, Cumarine 11 versus 9, Kontroll-Gruppe 115 versus 63). Als Hauptursache einer intrakraniellen Blutung (ausschließlich subdurales Hämatom oder Subarachnoidalblutung) wurden, bis auf die Cumarin-Gruppe, Stürze in der Ebene am häufigsten dokumentiert (35% - 62%). In der Cumarin-Gruppe waren Autounfälle die häufigste Unfallursache (25%). Der mittlere INR-Wert lag in der Cumarin-Gruppe bei 2,1. Patienten mit Clopidogrel-Einnahme hatten eine signifikant erhöhte Letalitätsrate von 14% (3/21 Patienten) im Vergleich zum Kontroll-Kollektiv mit 1% (2/178 Patienten), (OR 14,7;

95% CI 2,3-93,6). Zudem konnte für diese Patienten auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit dauerhaft auf pflegerische Hilfe angewiesen zu sein berechnet werden (OR 3,0; 95% CI 1,0-8,8). Patienten unter ASS- oder Cumarin-Therapie hatten keine statistisch signifikante erhöhte Letalitätsrate als Patienten der Kontroll-Gruppe. Einzig Patienten unter Cumarin-Therapie benötigten signifikant längere intensivmedizinische Behandlungen oder hatten eine längere Krankenhausverweildauer als Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Im Vergleich zu anderen Gerinnungshemmern wie ASS oder Cumarine schien Clopidogrel bei einer intrakraniellen Blutung das Outcome und die Prognose der Patienten erheblich zu verschlechtern. Die Autoren fordern deshalb die Aufklärung der Patienten über das erhöhte Blutungsrisiko bei einem SHT im Vorfeld.

Ohm et al. [24] analysieren retrospektiv das Behandlungsergebnis von 179 Patienten mit traumatisch bedingter intrakranieller Blutung. Als primärer Endpunkt wurde die Letalitätsrate angegeben. Aus diesem Kollektiv wurden 90 Patienten mit oraler Gerinnungshemmung mittels Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel) oder Antikoagulation (Cumarine) 89 Patienten ohne derartige Gerinnungshemmung gegenübergestellt. In dem Patientenkollektiv mit Gerinnungshemmung befanden sich 35 Frauen (39%) und 55 Männer (61%). 43 Frauen (48%) und 46 Männer (52%) wurden der Kontroll-Gruppe zugeordnet. Studien-Gruppe und Kontroll-Gruppe waren hinsichtlich des Alters (Gruppe mit Gerinnungshemmung $77,2 \pm 9,4$ versus $74,6 \pm 11,0$ Jahre; $p = 0,082$) und des GCS-Wert (Gruppe mit Gerinnungshemmung $13,5 \pm 2,8$ versus $13,6 \pm 2,5$ Punkte; $p = 0,796$) vergleichbar. Die INR wurde bei den 6 Patienten mit Cumarin-Therapie als normwertig bezeichnet, jedoch nicht zahlenmäßig aufgeführt. Sturzereignisse wurden mit 82% in der Studien- bzw. 72% in der Kontroll-Gruppe als Hauptursache für ein SHT angegeben. Ein SHT unter oraler Gerinnungshemmung war mit einer deutlich erhöhten Letalität verbunden. In der Gruppe mit oraler Gerinnungshemmung verstarben 23% der Patienten (21/90

Patienten), in der Gruppe ohne derartige Medikation 9% der Patienten (8/89 Patienten), (OR 3,0; 95% CI 1,3–7,4; $p = 0,016$). Laut Autoren erhöhte demnach eine orale Gerinnungshemmung signifikant die Letalität nach leichtem SHT.

In einer prospektiven Studie von Mina et al. [21] wurde unter anderem das Outcome von 94 konsekutiv randomisierten Patienten (51 Frauen und 43 Männer) mit leichtem SHT und Cumarin-Einnahme mit 70 Patienten (29 Frauen und 41 Männer), ebenfalls mit leichtem SHT, jedoch ohne gerinnungshemmender Medikation, verglichen. Das Alter der Patienten in der Cumarin-Gruppe wurde mit $77 (\pm 11)$ Jahren, das der Patienten in der Kontrollgruppe mit $75 (\pm 12)$ Jahren angegeben. Die GCS differierte in beiden Gruppen nicht signifikant (Cumarin-Gruppe $14 \pm 2,9$ versus $13,6 \pm 2,6$; $p = 0,363$). Die mediane INR in der Cumarin-Gruppe betrug $3,2 (\pm 2,4)$. In beiden Gruppen waren Stürze in der Ebene der häufigste Unfallmechanismus (Cumarin-Gruppe 91%, Kontrollgruppe 60%). In der Kontrollgruppe lag die INR mit $1,1 (\pm 0,1)$ im Normbereich. Jeder der Patienten erhielt eine CCT-Diagnostik.

Patienten unter Cumarin-Therapie erlitten signifikant seltener eine intrakranielle Blutung (27%; 25/94 Patienten) als Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation (67%; 47/70) (OR 0,2; 95% CI 0,1-0,4; $p < 0,0001$). Die Letalität war hingegen in der Cumarin-Gruppe mit 48% (45/94 Patienten) gegenüber der Kontrollgruppe mit 10% (7/70 Patienten) signifikant erhöht. Die Wahrscheinlichkeit an einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT zu versterben war in der Cumarin-Gruppe um mehr als das 7-fache erhöht (OR 7,8; 95% CI 2,3-26,1; $p = 0,0009$). Die Autoren betonten das zwar insgesamt nicht erhöhte Risiko einer intrakraniellen Blutung unter oraler Antikoagulation, aber die signifikant erhöhte Letalität bei intrakraniellen Blutungen unter Cumarin-Therapie.

Ivascu et al. [13] untersuchten mögliche Prädiktoren einer erhöhten Letalität für Patienten mit intrakranieller Blutung nach leichtem SHT und gleichzeitig bestehender oraler

Gerinnungshemmung mit ASS, Clopidogrel oder in Kombination. Hierzu wurden retrospektiv 109 Patienten (Frauen 44%) mit Thrombozytenaggregationshemmung 42 Patienten (Frauen 40%) ohne Thrombozytenaggregationshemmung randomisiert und verglichen. Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters (77 ± 10 versus 76 ± 11 Jahre), der GCS (13,6 versus 13,1 Punkte), sowie des Unfallmechanismus vergleichbar. Stürze waren mit 67% in der Studien-Gruppe und mit 76% in der Kontroll-Gruppe die häufigste Ursache für eine intrakranielle Blutung. Bei Patienten mit oraler Thrombozytenaggregationshemmung wurde signifikant häufiger eine operationspflichtige intrakranielle Blutung diagnostiziert als in der Kontroll-Gruppe (20% vs. 7%; $p = 0,04$). Die Letalität in der Studien-Gruppe betrug 18% (20/109 Patienten). Die Art der Thrombozytenaggregationshemmung, ob ASS, Clopidogrel oder in Kombination, hatte keinen Einfluss auf die Letalität ($p = 0,299$). In der Kontroll-Gruppe wurde die Letalität mit 13% angegeben (9/69 Patienten). Obwohl nach eigener Nachberechnung keine statistisch signifikante Erhöhung der Letalität vorlag (OR 1,4; 95% CI, 0,6-3,3; $p = 0,427$), bewerten die Autoren dennoch eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung als Risikofaktor für eine intrakranielle Blutung nach leichtem SHT.

Moore et al. [22] untersuchten unter anderem den Einfluss einer oralen Antikoagulation (Cumarine) oder Thrombozytenaggregationshemmung (ASS, Clopidogrel oder in Kombination) auf die Notwendigkeit einer neurochirurgischen Intervention nach leichtem SHT. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 7.678 Patienten ausgewertet. Angaben zur Geschlechterverteilung lagen nicht vor. Das gesamte Kollektiv wurde nach Alter (älter oder jünger als 65 Jahre) sowie in Abhängigkeit einer gegebenenfalls vorbestehender gerinnungshemmenden Medikation gruppiert. Anschließend erfolgte der Vergleich der 4 Gruppen. Bei Aufnahme wurde jeweils eine GCS von 14 oder 15 Punkten erhoben. Die INR für Patienten unter Antikoagulation wurde mit 2,5 im Median angegeben. Die genaue

Unfallursache wurde nicht beschrieben, Angaben über die Anzahl der durchgeführten CCT-Untersuchungen fehlten ebenfalls.

Insgesamt wurde bei 101 Patienten (1%) neurochirurgisch interveniert, die Letalität betrug 3% (3/101 Patienten). In der Subgruppe von Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, wurde bei 36 Patienten (5%) mit oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung eine neurochirurgische Intervention aufgrund einer intrakraniellen Verletzungsfolge durchgeführt. Im Gegensatz dazu war bei 29 Patienten (2%) ohne Gerinnungshemmung ein operativer Eingriff notwendig (OR 2,4; 95% CI 1,5-4,0; $p = 0,0005$). Alle 10 Patienten (28%), die in dieser Altersgruppe als Folge der intrakraniellen Verletzung verstarben, standen unter oraler Antikoagulation (OR 42,0; 95% CI 2,5 -718,1; $p = 0,009$) und waren 65 Jahre oder älter. In der Subgruppe von Patienten unter 65 Jahren war bei 36 Patienten (1%) eine neurochirurgische Intervention notwendig. Lediglich 5 Patienten hatten eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation mit ASS oder Clopidogrel. Der einzige verstorbene Patient (3%) entstammt der Subgruppe ohne Gerinnungshemmung. Folglich ergibt sich sogar eine Minimierung der Letalitätswahrscheinlichkeit für eine orale Gerinnungshemmung (OR 0,5; 95% CI 0,0-14,1), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0,6895$).

Laut Autoren sollte bei allen Patienten mit leichtem SHT, unabhängig von einer eventuell bestehenden oralen gerinnungshemmenden Medikation ab einem Alter von 65 Jahren frühzeitig eine CCT durchgeführt werden. Das höchste Risiko einer traumatisch bedingten intrakraniellen Verletzung wiesen Patienten über 65 Jahren unter oraler Gerinnungshemmung auf.

Fabbri et al. [4] werteten retrospektiv die Daten von 14.228 Patienten mit leichtem SHT, die in einem Zeitraum von 8 Jahren in einem Level I Zentrum konsekutiv erfasst wurden, aus. Untersucht wurde unter anderem der Zusammenhang zwischen einer oralen

Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS (100 mg/Tag), Ticlopidin (250 mg/Tag) oder Indobufen (200 mg/Tag) und dem Risiko einer intrakraniellen Läsion nach leichtem SHT. Patienten mit Clopidogrel-Einnahme wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1.366 Patienten (10%) mit oraler Thrombozytenaggregationshemmung selektiert. Das genaue Alter sowie Geschlechterverteilung oder häufigste Unfallursache wurde für diese Subgruppe nicht angegeben. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit einer GCS von 14 oder 15 Punkten. Die Anzahl der durchgeführten CCT-Untersuchungen wurde nicht angegeben. Insgesamt wiesen 180 (21%) Patienten in der CCT eine intrakranielle Läsion auf. Bei 1.186 (9%) Patienten wurde keine intrakranielle Läsion beschrieben. Die Einnahme von oralen Thrombozytenaggregationshemmern war in dieser Untersuchung mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine intrakranielle Läsion assoziiert (OR 2,6; 95% CI 2,2 - 3,1; $p < 0,001$).

Die Autoren beschrieben die Einnahme oraler Thrombozytenaggregationshemmern mit oben genannten Substanzen als Risikofaktor für eine intrakranielle Läsion nach leichtem SHT, vor allem im Zusammenhang mit einem Alter von über 75 Jahren, einer Amnesie und einer stattgehabten Bewusstlosigkeit.

Li et al. [19] randomisierten retrospektiv die Daten von 500 Patienten mit leichtem SHT, initialer CCT-Diagnostik und gleichzeitiger Cumarin-Einnahme. Ausgeschlossen wurden Patienten anhand zuvor festgelegten mittleren oder hohen Risikofaktoren einer intrakraniellen Läsion. Hierzu gehörten neben neu aufgetretenem neurologischem Defizit, Amnesie, Krampfanfall oder Erbrechen auch offensichtliche penetrierende Schädelverletzungen sowie Synkopen im Rahmen des Traumas. Übrig blieben letztlich 144 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten. Das Alter betrug 83 (77-87) Jahre im Median, 101 (70%) Frauen und 43 (30%) Männer. Stürze waren bei 134 (93%) Patienten die häufigste Unfallursache. Die INR betrug bei Patienten mit oder ohne intrakranielle Läsion 2,1 ($p = 0,6$). Alle Patienten

erhielten eine CCT-Untersuchung, bei 10 (7%) Patienten wurde eine klinisch relevante intrakranielle Läsion beschrieben. Bei 93% (134/144) der Patienten konnte keine intrakranielle Läsion in der CCT nachgewiesen werden. Die Autoren stellten fest, dass Patienten mit leichtem SHT unter Cumarinen ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber Patienten ohne Antikoagulation aufwiesen. Im Rahmen der Notfallversorgung sollte dementsprechend bei jedem Patienten mit SHT und oraler Antikoagulation eine CCT Untersuchung angestrebt werden.

Um mögliche Auswirkungen einer Antikoagulation bei Patienten mit leichtem SHT zu erfassen werteten Cohen et al. [3] retrospektiv zwei voneinander unabhängige lokale Datenbanken aus. 77 Patienten mit leichtem SHT und bestehender oraler Antikoagulation mittels Cumarinen erfüllten die Einschlusskriterien. Die initiale GCS betrug 13-15 Punkte, das Durchschnittsalter 68 (35-95) Jahre. Als häufigster Unfallmechanismus wurde überwiegend ein Sturzereignis (67%) beschrieben. Der durchschnittliche INR-Wert betrug 4,4 (1,8-9,5). Eine frühzeitige CCT erfolgte bei 65% der Patienten, dabei wurde bei insgesamt 60% (47/77) der Patienten eine intrakranielle Läsion diagnostiziert. Die Gesamtmortalität nach leichtem SHT lag mit 81% (62/77 Patienten) ungewöhnlich hoch. Die Autoren forderten daher bei Patienten mit leichtem SHT unter Cumarin-Therapie und einer supratherapeutischen $INR > 4$ umgehend eine CCT. Eine Kontroll-CCT sollte nach 12–18 Stunden bzw. bei klinischer Verschlechterung durchgeführt werden. Die Reversierung der oralen Antikoagulation sollte zusätzlich in Betracht gezogen werden.

4.2 Eigenes Patientenkollektiv

Aus dem Trauma-Register der Notaufnahme der Chirurgischen Klinik Innenstadt der LMU München wurden über einen Zeitraum von 15 Monaten aus den Jahren 2009 bis 2010 insgesamt 379 Patienten mit leichtem SHT selektiert. Die Datenerfassung erfolgte standardisiert papierbasiert mittels SHT-Bogen (siehe Anhang). Der SHT-Bogen wurde nach Vorgabe einer schnellen und sicheren Diagnosestellung strukturiert und von behandelndem medizinischem Personal ausgefüllt. Anschließend wurden die erhobenen Daten in digitalisierte Form übertragen und ausgewertet. 324 Patienten ohne antikoagulatorische oder thrombozytenaggregationshemmender Medikation wurden mit 55 Patienten mit oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung verglichen.

29 (53%) Frauen und 26 (47%) Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren nahmen gerinnungshemmende Medikamente ein. Bei 42 (76%) Patienten wurde eine ASS Einnahme dokumentiert, 1 (2%) Patient berichtete über eine Clopidogrel-Therapie und 3 (6%) Patienten nahmen eine Kombination von ASS und Clopidogrel ein. 9 (16%) Patienten standen unter Antikoagulation mittels Cumarine. Der mittlere GCS-Wert des Patientenkollektivs betrug 14,7 Punkte (Tabelle 3).

Die verschiedenen Verletzungsursachen des eigenen Patientenkollektivs teilten wir entsprechend den publizierten Ergebnissen in 14 Kategorien ein (Tabelle 4).

	Thrombozyten- aggregations- hemmung oder orale Antikoa- gulation	Thrombozytenhemmung			Orale Antikoa- gulation mittels Cumarine
		ASS	Clopidogrel	ASS + Clopidogrel	
Anzahl Patienten (%)	55	42 (76)	1 (2)	3 (6)	9 (16)
Mittleres Alter in Jahren (Standardabweichung)	63 (24)	59 (24)	80	73 (17)	78 (12)
Anzahl Frauen (%)	29 (53)	17 (41)	1 (100)	2 (67)	7 (78)
Mittlere GCS in Punkten	14,7	14,7	15	15	14,9
Anzahl häufigster Unfallmechanismus Sturz in der Ebene (%)	32 (58)	24 (57)	0	2 (67)	7 (78)
Anzahl kraniale Verletzungen (%)	11 (20)	7 (17)	0	0	4 (44)
Anzahl intrakranielle Blutung (%)	4 (7)	2 (5)	0	0	2 (22)
Mittlerer INR-Wert	1,3	1,1	1,1	1,1	2,4

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten mit leichtem SHT unter Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulation mittels Cumarinen im eigenen Kollektiv (GCS = Glasgow Coma Scale; INR = International Normalized Ratio)

	n = Anzahl	%
Sturz in der Ebene	32	58
Schlag gegen Kopf	5	9
Treppensturz	7	13
unklar	0	0
Kopf angestossen	3	6
Fahrradsturz	3	6
Sturz auf Gegenstand	0	0
Person gegen Auto	0	0
Person gegen Tram	0	0
Autounfall	0	0
Person gegen Fahrrad	0	0
Person gegen PKW	0	0
Motorradsturz	0	0
Gegenstand gegen Kopf	3	6

Tabelle 4: Kategorisierung und Verteilung der häufigsten Verletzungsursachen der Patienten mit leichtem SHT im eigenen Kollektiv

ASS: Von den 42 Patienten (76 %) unter ASS-Einnahme boten 2 Patienten (5%) eine nicht interventionsbedürftige intrakranielle Verletzungsfolge (Subarachnoidalblutung). Bei 5 Patienten (12%) wurden weitere nicht intrakranielle Verletzungen in der CCT-Untersuchung diagnostiziert: 1 Densfraktur, 1 Jochbogenfraktur, 1 Nasenbeinfraktur, 1 Impressionsfraktur des Sinus frontale sowie 1 Kalottenfraktur.

Clopidogrel: Eine Patientin (2 %) nahm Clopidogrel als Dauermedikation ein, ohne kraniale Traumafolge.

Duale Plättchenhemmung: Insgesamt 3 Patienten (6 %) nahmen ASS und Clopidogrel in Kombination ein, keiner dieser Patienten erlitt eine kraniale Traumafolge.

Cumarin: Von den insgesamt 9 Patienten (16 %) unter oraler Antikoagulation erlitten 2 Patienten (22%) intrakranielle Verletzungsfolgen, eine epidurale und eine

Subarachnoidalblutung. Die Subarachnoidalblutung war interventionsbedürftig und neurochirurgisch zu versorgen.

	Patienten <u>mit</u> Gerinnungs- hemmung	Patienten <u>ohne</u> Gerinnungs- hemmung	p-Wert	Odds Ratio, 95%-Konfidenz- intervall
Anzahl Patienten (%)	55 (14,5)	324 (85,5)		
Mittleres Alter in Jahren (Standard- abweichung)	63 (24)	46 (20)	0,0001	
Anzahl Frauen (%)	26 (53)	101 (31)	0,0015	
Anzahl häufigster Unfallmechanismus Sturz in der Ebene (%)	32 (58)	158 (49)	0,354	
Anzahl intrakranielle Blutung (%)	4 (7)	13 (4)	0,257	2,0 (0,6-6,6)
Letalität (%)	0 (0)	0 (0)		

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei leichtem SHT im eigenen Kollektiv

Die Kontrollgruppe bestand aus 324 Patienten, davon 101 (31 %) Frauen. Das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe (n = 324) betrug 46 Jahre. Die mittlere GCS betrug bei Aufnahme 14,8 Punkte, Stürze in der Ebene waren auch hier mit 49% (n = 158) die häufigste Unfallursache. Bei 255 (79%) Patienten wurde eine CCT-Untersuchung durchgeführt, davon wiesen 13 (4%) Patienten eine intrakranielle Läsion auf, 5 Subarachnoidalblutungen, 2 epidurale und 6 subdurale Hämatome. Bei 69 Patienten (21%) bestand nach Abfrage etablierter Risikofaktoren keine Indikation einer CCT-Untersuchung.

Bei Fehlen von relevanten Risikofaktoren ist anhand der Fachliteratur von keiner relevanten intrazerebralen Läsion auszugehen, die einer Therapie bedarf. Die Patienten wurden daher ohne Diagnostik mit vorgefertigtem Aufklärungsbogen nach Hause entlassen. Eine Nachuntersuchung der Patienten wurde allerdings nicht durchgeführt. (Details siehe Algorithmus im Anhang).

Für Patienten mit oraler Antikoagulation oder medikamentöser Hemmung der Thrombozytenaggregation ergab sich eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für eine intrakranielle Blutung bei leichtem SHT (OR 2,0; 95% CI 0,6-6,6; $p = 0,257$) sowie eine Erhöhung des relativen Risikos auf 1,9 (95% CI 0,6-5,6; $p = 0,252$) im Vergleich zu Patienten ohne orale gerinnungshemmender Medikation. Das Risiko einer interventionspflichtigen intrakraniellen Blutung war bei Patienten unter oraler Gerinnungshemmung signifikant erhöht (OR 11,5; 95% CI 0,4-350; $p = 0,159$).

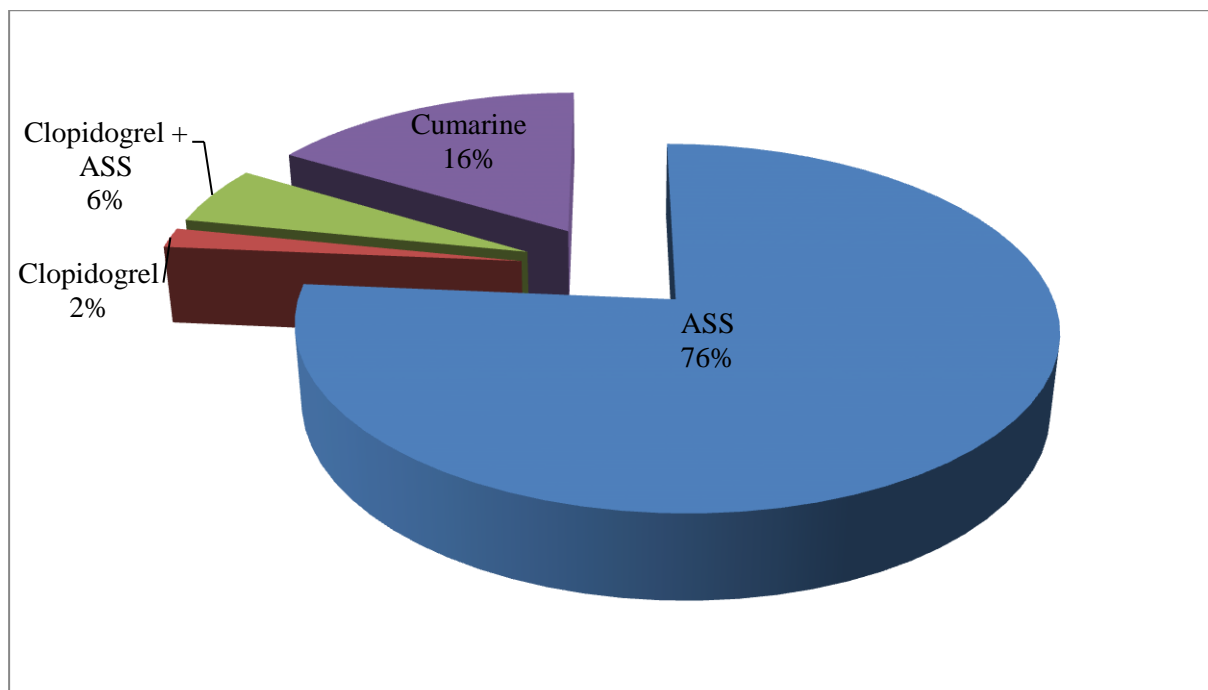


Abbildung 2: Verteilung der oralen Gerinnungshemmung durch Thrombozytenaggregationshemmer ASS, Clopidogrel und in Kombination (ASS + Clopidogrel) sowie Cumarine.

5. Diskussion

5.1 Unterschiedliche Studienergebnisse

Die untersuchten Studien sind äußerst heterogen und weisen erhebliche Unterschiede in der Methodik und im untersuchten Patientenkollektiv auf. Sowohl das Studiendesign als auch die Studienqualität variieren deutlich. Die Ein- und Ausschlusskriterien unterschieden sich in den verschiedenen Studien zum Teil erheblich. Dadurch ist eine einheitliche Bewertung und Interpretation der Ergebnisse nur sehr eingeschränkt möglich.

Bis auf die beiden Untersuchungen von Mina et al. [21] sowie Spektor et al. [30], in welchen die Patienten prospektiv randomisiert wurden, lagen ausschließlich retrospektive Analysen vor. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten variierte stark zwischen 65 und 7.678 Patienten [1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 34, 35].

Während in einigen Studien nur Patienten mit einer GCS von 15 Punkten eingeschlossen wurden, analysierten andere Autoren eine GCS von 13-15 Punkten als Einschlusskriterium für ein leichtes SHT. Nicht aus jeder Untersuchung war ersichtlich, inwiefern die untersuchten Patientenkollektive ein isoliertes SHT aufwiesen oder eine Kombinationsverletzung, die Morbidität und Letalität maßgeblich mit beeinflussen können. Ebenso wenig wurden standardisiert eventuell vorliegende Begleiterkrankungen beschrieben. Auch die Art und Dosis der medikamentösen Gerinnungshemmung wurden nicht in jeder Studie detailliert beschrieben.

Hieraus ergibt sich insgesamt eine sehr heterogene Studienpopulation. So variiert beispielsweise die Morbidität einer intrakraniellen Läsion zwischen 7% und 60% [19, 6] und die Letalität zwischen 9% und 48% [11, 21] für Patienten unter gerinnungshemmender Medikation. Einige Untersuchungen weisen sogar ein geringeres Blutungsrisiko unter

Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten aus. Mina et al. [21] schreiben Cumarinen sogar einen präventiven Einfluss bezüglich einer intrakraniellen Blutung bei leichtem SHT zu (OR 0,2; 95% CI 0,1-0,3, $p < 0,0001$). Bei vorhandener intrakranieller Blutung wird allerdings in der gleichen Untersuchung eine signifikant höhere Letalität unter Cumarinen beschrieben (OR 7,8; 95% CI 2,3-26,1; $p = 0,0009$).

Weitestgehend Konsens besteht über den Einfluss des Alters auf Morbidität und Letalität. In der überwiegenden Anzahl der verfügbaren Untersuchungen wird ein Alter über 60 Jahre als eigenständiger Risikofaktor für eine intrakranielle Blutung gewertet. In dieser Altersgruppe sind Stürze die häufigste Unfallursache. Die Wahrscheinlichkeit sich bei einem Sturz aus dem Stand zu verletzen ist für ältere Patienten im Gegensatz zu jüngeren Patienten erhöht. Aus diesem Grund wurden sogar Studien aufgesetzt, die nur diese Thematik behandelten [11].

Da sich nach Aufarbeitung der untersuchten Studien derzeit keine eindeutigen klinisch zuverlässigen Prädiktoren für eine potenzielle intrakranielle Blutung identifizieren lassen, ist auch bei neurologisch unauffälligen Patienten ohne Bewusstseinsverlust prinzipiell eine kraniale CT bei Aufnahme zu empfehlen.

Die beiden international am häufigsten zitierten klinischen Entscheidungsregeln zur Bildgebung bei leichtem SHT, die *Canadian CT Head Rule* [32] und die *New Orleans Criteria* [10], schließen Patienten mit gerinnungshemmender Medikation aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos primär aus.

Die in letzter Zeit zunehmend eingesetzten neuen oralen Antikoagulanzen wurden bislang in keiner aussagekräftigen Arbeit bei Patienten mit leichtem SHT untersucht.

5.2 Bewertung der eigenen Patientenergebnisse

Die Aufarbeitung des eigenen Patientenkollektivs beinhaltet Limitationen. Entsprechend den international etablierten Leitlinienempfehlungen und klinischen Entscheidungsregeln ist es nicht vertretbar, jeden Patienten mit leichtem SHT einer CCT-Diagnostik zuzuführen. Daraus

resultiert die Möglichkeit intrakranielle Verletzungen nicht zu erkennen. Klinisch relevante Verletzungsfolgen verursachen für den betroffenen Patienten allerdings Beschwerden, die dessen Wiedervorstellung in der Notaufnahme sehr wahrscheinlich machen. Die im eigenen Patientenkollektiv hohe Rate an durchgeführten CCT-Untersuchungen in Verbindung mit unserem diagnostischen Management basierend auf den aktuell validierten Kriterien für eine Bildgebung zur Erkennung klinisch relevanter Verletzungsfolgen lassen das Risiko potenziell nicht erkannter intrakranieller Verletzungen jedoch in den Hintergrund treten. Komorbiditäten wurden nicht standardisiert erfasst, deren potenzielle Auswirkungen auf Morbidität und Letalität können daher nicht abgeschätzt werden. Ferner war es aufgrund des Charakters der vorliegenden Untersuchung in einer stark frequentierten Notaufnahme nicht möglich, alle einschussfähigen Patienten konsekutiv in die vorliegende Untersuchung mit aufzunehmen. Ferner können aufgrund der begrenzten Fallzahlen Auswirkungen auf unsere Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Übereinstimmend mit der internationalen Literatur erscheinen insgesamt allerdings Patienten mit leichtem SHT unter gerinnungshemmender Medikation älter zu sein und einem höheren Risiko bezüglich einer intrakraniellen Läsion ausgesetzt zu sein. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv unterschied sich weder demografisch noch hinsichtlich der Unfallursachen maßgeblich von den international veröffentlichten Untersuchungen.

Daher sind die in unserer Untersuchung erhobene Morbidität und Letalität mit den Ergebnissen in der Literatur durchaus vergleichbar. Zwar lässt sich aufgrund der limitierten Fallzahl aus unseren Daten keine statistische Signifikanz der Unterschiede ableiten, tendenziell wiesen aber Patienten mit leichtem SHT unter gerinnungshemmender Medikation ein höheres Risiko für eine intrakranielle Läsion und damit eine höhere Morbidität auf, als Patienten mit leichtem SHT ohne gerinnungshemmende Medikation.

6. Zusammenfassung

Patienten mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellen im klinischen Alltag eine relevante Herausforderung dar, weil das initiale Erscheinungsbild des Patienten oft nicht mit dem Ausmaß der intrakraniellen Verletzungsfolgen korreliert. Patienten, die zunächst unauffällig erscheinen, können maßgebliche intrakranielle Verletzungen aufweisen oder in der Folge entwickeln. Zwar weisen nur ca. 10% der Patienten mit leichtem SHT eine therapierelevante intrakranielle Verletzung auf, aber Folgen einer zu spät oder gar nicht diagnostizierten intrakraniellen Läsion erhöhen die Morbidität und Letalität maßgeblich [28]. Der diagnostische Goldstandard zum sicheren Erkennen oder Ausschluss relevanter intrakranieller Verletzungsfolge stellt die native Computertomografie des Schädels (CCT) dar. Die CCT ist allerdings mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden und kostenintensiv. Daher ist ein risikoadaptiertes, zielgerichtetes diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit leichtem SHT zur Sicherung der Behandlungsqualität unter sinnvollem Einsatz der CCT erforderlich.

In den verschiedenen internationalen und nationalen Leitlinien, klinischen Richtlinien und Entscheidungsregeln werden Risikofaktoren für intrakranielle Läsionen bei Patienten mit leichtem SHT beschrieben. Die Bedeutung von oralen Antikoagulanzen (z.B. Cumarine, Rivaroxaban, Apixaban, etc.) und Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, etc.) wird dabei nicht einheitlich interpretiert. Mit zunehmendem Lebensalter und damit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen steigt aber die Wahrscheinlichkeit des Einsatzes dieser Medikamente. Für die Versorgung von Patienten mit leichtem SHT im klinischen Alltag stellen diese Medikamente daher eine zusätzliche Herausforderung dar.

Wir untersuchten aus diesem Grund mittels systemischer Literaturrecherche und Auswertung eines eigenen Patientenkollektivs die Bedeutung gerinnungshemmender Medikamente als Risikofaktor für eine intrakranielle Läsion bei Patienten mit leichtem SHT.

Insgesamt ist die Datenlage aufgrund fehlender Studien, heterogenem Design der vorhandenen Studien und methodischen Schwächen deutlich limitiert. Von den primär 706 relevant erscheinenden Literaturquellen ließen letztlich 20 Studien eine detaillierte Prüfung zu und wurden entsprechend ausgewertet, darunter 12 Fall-Kontroll-Studien und 8 retrospektive (Register-)Datenanalysen. Bezüglich des Risikopotenzials einer gerinnungshemmenden Medikation bei leichtem SHT ergab sich kein einheitliches Bild. In 8 Veröffentlichungen mit insgesamt 4.778 eingeschlossenen Patienten ergaben sich keine eindeutigen Hinweise für ein höheres Risiko intrakranieller Läsionen bei leichtem SHT unter gerinnungshemmender Medikation. Demgegenüber stehen 12 Untersuchungen mit insgesamt 15.360 eingeschlossenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko erkennen ließen. Insgesamt scheint die dauerhafte Einnahme gerinnungshemmender Medikamente mit einem höheren Risiko für intrakranielle Verletzungen bei leichtem SHT einherzugehen.

Im eigenen Kollektiv von 379 Patienten mit leichtem SHT war der Anteil intrakranieller Läsionen bei den 55 Patienten unter gerinnungshemmender Medikation höher als in der Kontrollgruppe von 324 Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation.

Wir schließen aus den vorliegenden Daten auf ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Läsionen bei leichtem SHT unter gerinnungshemmender Medikation und empfehlen daher alle betreffenden Patienten einer CCT zuzuführen.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahmed N, Bialowas C, Kuo YH, Zawodniak L. (2009) **Impact of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury.** South Med J. 102(5):476-80
2. Albers CE, von Allmen M (2013) **What is the Incidence of Intracranial Bleeding in Patients with Mild Traumatic Brain Injury? A retrospective Study in 3088 Canadian CT Head Rule Patients** BioMed Res Int 2013:453978
3. Cohen DB, Charles Rinker CH, FACS, Wiberger JE (2006) **Traumatic brain injury in anticoagulated patients.** J Trauma: 60:553–557
4. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Stein SC, Vandelli A. (2010) **Predicting intracranial lesions by antiplatelet agents in subjects with mild head injury** J Neurol Neurosurg Psychiatry 81:1275-1279
5. Feigin VL, Alice Theadom PhD (2012) **Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study.** Lancet Neurol. 12(1):53-64.
6. Franko J, Kish KJ, O'Connell B et al (2006) **Advanced age and preinjury warfarin anticoagulation Increase the risk of mortality after head trauma.** J Trauma 61:107–110
7. Gangavati AS, Kiely DK, Kulchyski LK, Wolfe RE, Mottley JL, Kelly SP, Nathanson LA, Abrams AP, Lipsitz LA. (2009) **Prevalence and characteristics of traumatic**

intracranial hemorrhage in elderly fallers presenting to the emergency department without focal findings. J Am Geriatr Soc. 57(8):1470-4

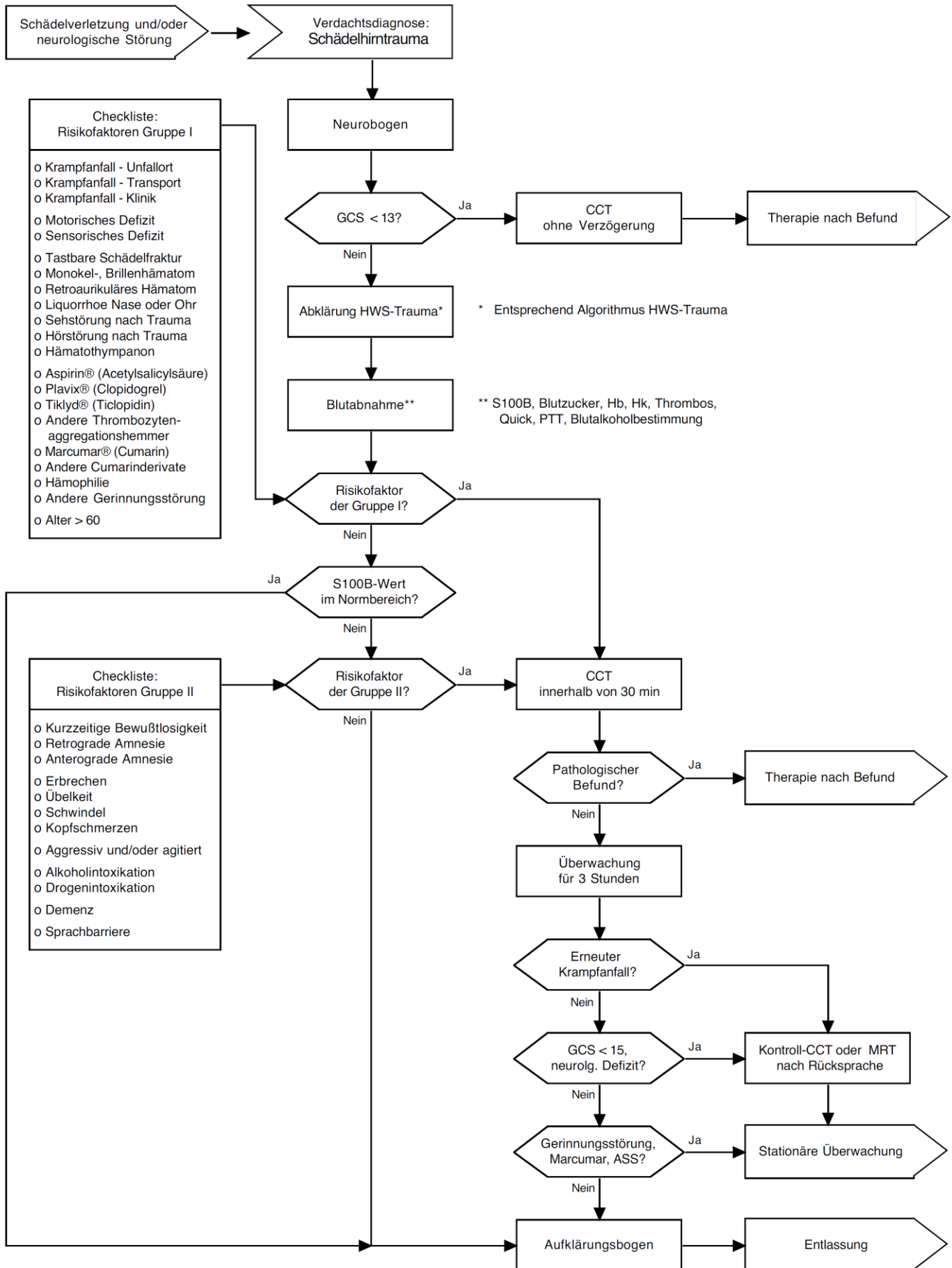
8. Garra G, Nashed AH, Capobianco L (1999) **Minor head trauma in anticoagulated patients.** Acad Emerg Med 6:2 Bd5 6 Nr. 2
9. Gittleman AM, Ortiz AO, Keating DP, Katz DS (2005) **Indications for CT in patients receiving anticoagulation after head trauma.** Am J Neuroradiol 26:603–606
10. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ (2000) **Indications for computed tomography in patients with minor head injury** N Engl J Med. 13; 343(2):100-5
11. Howard JL , Cipolle MD, Horvat SA, Sabella VM, Reed JF 3rd, Fulda G, Tinkoff G, Pasquale MD (2009) **Preinjury warfarin worsens outcome in elderly patients who fall from standing** J Trauma.66(6):1518-22
12. Ingebrigtsen T, Romner B (1996) **Routine early CT-scan is cost saving after minor head injury.** Acta Neurol Scand. 93(2-3):207-10
13. Ivascu FA, Greg A. Howells GA et al (2008) **Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury Aspirin or Clopidogrel.** J Trauma 65:785–78

14. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ Jr et al (2008) **Clinical policy: neuroimaging and decision making in adult mild traumatic brain injury in the acute setting.** Ann Emerg Med 52:714–748
15. Kolodziejczyk, D. (2008) **Das einfache Schädel-Hirn-Trauma** Unfallchirurg 111: 486
16. Leidel, T. Lindner, S. Wolf , V. Bogner, P. Biberthaler, K.-G. Kanz (2015) **Leichtes Schädel-Hirn-Trauma bei Kindern und Erwachsenen.** Unfallchirurg 118:53–70
17. Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie: **Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter.** Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. Stand 12/2015
18. Levine M, Wyler B, Lovecchio F, Roque P, Raja AS. (2014) **Risk of intracranial injury after minor head trauma in patients with pre-injury use of clopidogrel.** Am J Emerg Med. 32(1):71-4
19. Li J, Brown J, Levine M (2001) **Mild head injury, anticoagulants, and risk of intracranial injury.** Lancet 357:9258:771–772
20. Lobato RD, Rivas JJ, Gomez PA, Castañeda M, Cañizal JM, Sarabia R, Cabrera A, Muñoz MJ (1991) **Head-injured patients who talk and deteriorate into coma. Analysis of 211 cases studied with computerized tomography.** J Neurosurg. 75(2):256-61

21. Mina AA, Bair HA, Howells GA, Bendick PJ (2003) **Complications of preinjury warfarin use in the trauma patient.** J Trauma 54:842–847
22. Moore MM, Pasquale MD, Badellino M (2012) **Impact of age and anticoagulation: need for neurosurgical intervention in trauma patients with mild traumatic brain injury.** J Trauma Acute Care Surg. 73(1):126-30
23. Nishijima DK, Shahlaie K, Sarkar K, Rudisill N, Holmes JF. (2013) **Risk of unfavorable long-term outcome in older adults with traumatic intracranial hemorrhage and anticoagulant or antiplatelet use.** Am J Emerg Med. 3:1244-7
24. Ohm C, Mina A, Greg Howells G et al (2005) **Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage.** J Trauma 58:518–522
25. Pandor et al. (2011) **Diagnostic management strategies for adults and children with minor headinjury: a systematic review and an economic evaluation.** Health Technol Assess. 15(27):1-202
26. Peck KA, Calvo RY, Schechter MS, Sise CB, Kahl JE, Shackford MC, Shackford SR, Sise MJ, Blaskiewicz DJ (2014) **The impact of preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents on outcomes in older patients with traumatic brain injury.** J Trauma Acute Care Surg. 76(2):431-6
27. Reilly PL, Graham DI, Adams JH, Jennett B. (1975): **Patients with head injury who talk and die.** Lancet, 30;2(7931):375-7

28. Rickels E (2009) **Diagnostik und Therapie von Schädel-Hirn-Traumen.** Chirurg 80:153–163
29. Servadei F, Teasdale G, Merry G; Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies (2001) **Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management** J Neurotrauma 18(7):657-64
30. Spektor S, Agus S, Merkin V, Constantini S (2003) **Low-dose aspirin prophylaxis and risk of intracranial hemorrhage in patients older than 60 years of age with mild or moderate head injury: a prospective study.** J Neurosurgery 99:661–665
31. Statistisches Bundesamt 2011. Gesundheit– Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt
32. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, (2001) **The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury** Lancet. 5; 357(9266):1391-6
33. Teasdale G. and B. Jennett (1974) **Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale** Lancet 2(7872): 81-4
34. Wojcik Randolph, Cipolle Mark (2001) **Preinjury Warfarin Does Not Impact Outcome in Trauma Patients** J Trauma 51:1147-1152
35. Wong DK, Lurie F, Wong LL. (2008) **The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients.** J Trauma 65:1303-8

8. Anhang



Literaturquellen ohne erhöhtes Risiko einer intrakraniellen Verletzung bei leichtem SHT unter Gerinnungshemmung

Autor	Studiendesign	Fallzahl	Gerinnungshemmung	intrakranielle Läsion	OR (95% CI)	p-Wert	Letalität	OR (95%)	p-Wert	Fazit
Wojciek et al. 2001	Fall-Kontroll-Studie	832	Cumarine	k.A.			mit Gerinnungshemmung 8% (31/416) ohne Gerinnungshemmung 8% (34/416)	0,9 (0,6-1,5)	0,71	Kein erhöhtes Risiko für Patienten unter Cumarin Therapie nach leichtem SHT
Spektor et al. 2003	Fall-Kontroll-Studie	131	ASS	mit Gerinnungshemmung 21% (24/110) ohne Gerinnungshemmung 22% (25/121)	1,0 (0,5-2,0)	0,96	mit Gerinnungshemmung 2% (2/110) ohne Gerinnungshemmung 1% (1/121)	2,0 (0,2-22,6)	0,57	Eine ASS-Einnahme stellt kein erhöhtes Risiko einer intrakraniellen Blutung nach leichtem oder mittelschwerem SHT dar
Ahmed et al. 2008	Fall-Kontroll-Studie	92	ASS, Clopidogrel, Cumarine, Heparine	100%			mit Gerinnungshemmung 14% (4/29) ohne Gerinnungshemmung 21% (13/63)	0,6 (0,2-2,0)	0,44	Kein schlechteres Outcome bei intrakranieller Läsion unter Gerinnungshemmung
Nishijima et al. 2013	Fall-Kontroll-Studie	77	Clopidogrel, Cumarine	100%			mit Gerinnungshemmung 4% (1/27) ohne Gerinnungshemmung 2% (1/50)	1,9 (0,1-30,8)	0,67	Keine Auswirkung einer Gerinnungshemmung auf das kurzfristige Outcome
Albers et al. 2013	retrospektive Datenerhebung	3088	nicht spezifiziert	k.A.	R -0,06	0,001	0%			Eine Antikoagulation erhöht nicht das Risiko einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT bei GCS 14-15
Gangavati et al. 2009	retrospektive Datenerhebung	404	ASS, Clopidogrel, Cumarine	mit Gerinnungshemmung 8% (29/362) ohne Gerinnungshemmung 43% (18/42)	0,1 (01-0,2)	0,0001	k.A.			Eine orale Gerinnungshemmung begünstigt nicht eine intrakranielle Blutung nach leichtem SHT bei GCS 15
Gittleman et al. 2005	retrospektive Datenerhebung	89	Cumarine, Heparin	GCS 15 Punkte 0%			k.A.			Keine obligate CCT bei Patienten mit GCS von 15 trotz Antikoagulation
Garra et al. 1999	retrospektive Datenerhebung	65	Cumarine	0%			0%			Das Auftreten einer klinisch relevanten intrakraniellen Blutung unter Cumarin-Therapie wird als sehr seltenes Ereignis beschrieben

Literaturquellen mit erhöhtem Risiko einer intrakraniellen Verletzung bei leichtem SHT unter Gerinnungshemmung

Autor	Studiendesign	Fallzahl	Gerinnungshemmung	intrakranielle Läsion	OR (95% CI)	p-Wert	Letalität	OR (95%)	p-Wert	Fazit
Howard et al. 2009	Fall-Kontroll-Studie	2791	Cumarine	k.A.			mit Gerinnungshemmung 9% (46/534) ohne Gerinnungshemmung 6% (129/2254)	1,5 (1,1-2,2)	0,015	Umgehende CCT bei Patienten mit Antikoagulation und stationäre Überwachung
Franko et al. 2006	Fall-Kontroll-Studie	1493	Cumarine	mit Gerinnungshemmung 60% (96/159) ohne Gerinnungshemmung 40% (536/1334)	2,2 (1,6-3,1)	0,001	mit Gerinnungshemmung 24% (38/159) ohne Gerinnungshemmung 5% (66/1334)	6,0 (2,8-7,6)	0,001	Alter über 70 Jahre und Cumarin-Therapie sind Risikofaktoren für eine intrakranielle Blutung
Levine et al. 2014	Fall-Kontroll-Studie	658	Clopidogrel	mit Gerinnungshemmung 30% (3/10) ohne Gerinnungshemmung 2% (14/648)	19,4 (4,5-82,9)	0,05	k.A.			Clopidogrel ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine intrakranielle Blutung
Peck et al. 2014	Fall-Kontroll-Studie	350	ASS, Clopidogrel, Cumarine	k.A.			k.A.	HR 3,1 (1,0-9,2)	0,044	Erhöhte Letalität unter Thrombozytenaggregationshemmung. Vermehrte Entlassung in Pflegeheim unter Cumarine
Wong et al. 2008	Fall-Kontroll-Studie	309	Clopidogrel	100%			mit Gerinnungshemmung 14% (3/21) ohne Gerinnungshemmung 1% (2/178)	14,7 (2,3-93,6)	k.A.	Clopidogrel erhöht im Gegensatz zu ASS oder Cumarine die Letalität erheblich bei leichtem SHT
Ohm et al. 2005	Fall-Kontroll-Studie	179	ASS, Clopidogrel, Cumarine	k.A.			mit Gerinnungshemmung 23% (21/90) ohne Gerinnungshemmung 9% (8/89)	3,0 (1,3-7,4)	0,016	Orale Gerinnungshemmung erhöht signifikant die Letalität nach leichtem SHT
Mina et al. 2003	Fall-Kontroll-Studie	164	Cumarine	mit Gerinnungshemmung 27% (25/94) ohne Gerinnungshemmung 67% (47/70)	0,2 (0,1-0,4)	0,0001	mit Gerinnungshemmung 48% (45/94) ohne Gerinnungshemmung 10% (7/70)	7,8 (2,3-26,1)	0,0009	Eine Antikoagulation erhöht die Letalität aber nicht die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT
Ivascu et al. 2008	Fall-Kontroll-Studie	151	ASS, Clopidogrel oder Kombination	100%			mit Gerinnungshemmung 18% (20/109) ohne Gerinnungshemmung 13% (6/69)	1,4 (0,6-3,3)	0,427	Eine hohe Letalität ist stark mit einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung assoziiert
Moore et al. 2012	retrospektive Datenerhebung	7678	ASS, Clopidogrel, Cumarine	k.A.			> 65 Jahre mit Gerinnungshemmung 28% (10/36) >65 Jahre ohne Gerinnungshemmung 0% (0/29)	42,0 (2,5-718,1)	0,009	Eine medikamentöse Gerinnungshemmung und ein Alter über 65 Jahre sind die größten Risikofaktoren einer intrakraniellen Blutung nach leichtem SHT

Literaturquellen mit erhöhtem Risiko einer intrakraniellen Verletzung bei leichtem SHT unter Gerinnungshemmung (Fortsetzung)

Fabbri et al. 2010	retrospektive Datenerhebung	1366	ASS, Ticlopidin, Indobufen	mit Gerinnungshemmung 21% (180/1366)	2,6 (2,2-3,1)	0,001	k.A.		Ein Alter über 75 Jahre und eine Thrombozytenaggregationshemmung stellen die größten Risikofaktoren für eine intrakranielle Blutung dar
Li et al. 2001	retrospektive Datenerhebung	144	Cumarine	mit Gerinnungshemmung 7% (10/144)			k.A.		Ein leichtes SHT unter Antikoagulation soll so behandelt werden wie ein mittelschweres SHT ohne Antikoagulation
Cohen et al. 2006	retrospektive Datenerhebung	77	Cumarine	67% (46/77)			81% (62/77)		Umgehende CCT bei Patienten mit Antikoagulation. INR Kontrolle und ggf. Antagonisierung

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Karl-Georg Kanz für die Betreuung der Arbeit, sowie für die Geduld und Zeit, die er mir während einer persönlich sehr schwierigen Zeit, entgegengebracht hat.

Großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Bernd A. Leidel für die tatkräftige Unterstützung, ohne die ich diese Arbeit nicht zu Ende verfasst hätte.

Ebenso bedanke ich mich bei dem Team der Notaufnahme der Chirurgischen Klinik Innenstadt der LMU München, ohne deren Daten und Unterstützung die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau für ihr Verständnis und Rücksichtnahme sowie meinen Eltern, die mich in jeder Lage bedingungslos unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Günther, Stefan

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Leichtes Schädel-Hirn-Trauma
unter oraler Gerinnungshemmung
Erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen?**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Holzkirchen, den 28.12.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand